

Aus dem Institut für Pathologie
Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung
im Universitätsklinikum Charlottenburg
und dem Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie
und -Embryologie des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

DIE ENTWICKLUNG DES DICKDARMES BEIM MEERSCHWEINCHEN
(CAVIA PORCELLUS)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Stephan Betz
Tierarzt aus Oberhausen

Berlin 1985
Journal-Nr.: 1209

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Fachbereichssprecher:	Prof. Dr. F. Hörchner
Referent:	Prof. Dr. E. Künzel
Korreferent:	Prof. Dr. R. Herbst

Tag der Promotion:	25. Januar 1985
--------------------	-----------------

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	4
Material und Methoden	5
Befunde	7
Diskussion	15
Zusammenfassung	33
Summary	34
Schrifttum	35

EINLEITUNG

Im Jahre 1911 publiziert BIEN, gefolgt von JOHNSON (1913), eine Untersuchung über die Entwicklung der Colonschleimhaut des Menschen.

Ausführliche Studien über die Histogenese des gesamten menschlichen Darmes liefern PERNKOPF (1927) und PATZELT (1931).

In der darauffolgenden Zeit genießt die Entwicklung des Darmes wenig Interesse, so daß erst nach der Einführung der Elektronenmikroskopie in die biologische Forschung wieder vermehrt Veröffentlichungen zu diesem Thema erscheinen.

GARBARSCH und BÜLOW (1964), KOVALCHUK (1974) und VARKONYI (1974) veröffentlichen ultrastrukturelle Untersuchungen über den fetalen Darm.

Ebenfalls mit elektronenoptischen Methoden erforschen HELANDER (1973) und EASTWOOD (1974) die Entwicklung der Colonschleimhaut der Ratte; BRACKET und TOWNSEND (1980) beschreiben bei der Ratte die feinere Ausildung aller Dickdarmanteile.

Das Meerschweinchen eignet sich im Vergleich zur Ratte und anderen Nagern wegen seiner langen Tragezeit von 68 Tagen besonders zum Studium der Entwicklung. Vom Tag 18 post conceptionem bis zum Tag 2 post partum untersuche ich die Entwicklung des Meerschweinchendickdarmes mit histologischen, transmissions- und rasterelektronenoptischen Methoden; diese Untersuchung soll die vorliegenden Forschungsergebnisse ergänzen.

MATERIAL UND METHODEN

In meinen Untersuchungen verwendete ich sowohl Pirbright white als auch mischrassige Meerschweinchen. Die Konzeptionsbestimmung wurde anhand der von LAJOUS et al. (1981) angegebenen Kriterien durchgeführt. Die Tragzeit betrug im Mittel 68 Tage.

Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von Tag 18 post conceptionem (p.c.) bis zum Tag 2 post partum (p.p.).

Die Embryonen und Feten wurden grundsätzlich durch Sectio caesarea in Ketamin-Rompun Narkose gewonnen. Die Früchte wurden sofort eröffnet und das Colon supravital in einer Mischung aus 40 % einer 7,5 %igen Paraformaldehydlösung und 60 % einer 5 %igen Glutaraldehydlösung fixiert. Die Fixierungslösung wurde mit einer 1/15 M Phosphatpufferlösung auf pH 7,3 eingestellt. Die Embryonen mit weniger als 20 Tagen Tragzeit wurden in toto fixiert. Für die Transmissionselektronenmikroskopie wurden etwa 3 mm lange Stücke des Colon von folgenden vier Stellen entnommen (Abb. 1): proximales Colon ascendens, das heißt am Caecum gegenüber des Foramen caecocolicum (A); Spitze der Schleife des Colon ascendens (B), Mitte des Colon transversum (C), sowie distales Colon descendens (D). Diese Stücke wurden anschließend in einer 2 %igen Osmiumtetroxydlösung postfixiert, in der aufsteigenden Alkoholreihe dehydratisiert und über Propylenoxyd in Araldit eingebettet.

Semidünnschnitte wurden mit einem Rotationsmikrotom angefertigt und mit einer 1 %igen Toluidinblaulösung in 2.5 %igem Natriumbicarbonat gefärbt. Die mit einem Ultracut hergestellten Ultradünnschnitte wurden mit einer 5 %igen alkoholischen Uranylacetatlösung und mit Bleicitrat nach Reynolds kontrastiert. Mit dem Elektronenmikroskop EM 10 wurden die Proben untersucht.

Für die Rasterelektronenmikroskopie verwendete ich Proben aus den gleichen Lokalisationen; nach einer Postfixation in Osmiumtetroxyd wurden sie in Längsrichtung halbiert und in aufsteigender Alkoholreihe dehydratisiert. Sie wurden in Aceton überführt, mit CO_2 in einer Critical Point-Anlage getrocknet und mit einer Kathodenzerstäubungsanlage Hummer V mit Gold beschichtet. Die so behandelten Untersuchungsobjekte wurden mit dem Rasterelektronenmikro-

skop Stereoscan Mk 2 untersucht.

WIKEL (1971) MUSEUM

BEFUNDE

Die Entwicklung und Differenzierung des Colon beim Meerschweinchen weist in abgrenzbaren Zeitabschnitten typische Merkmale auf, so daß sich eine Gliederung in drei Phasen anbietet.

Die embryonale Entwicklungsphase endet am Tag 29 p.c.. Die zweite Entwicklungsphase reicht vom Tag 30 p.c. bis zum Tag 44 p.c.. In diesem Zeitraum differenzieren sich die Epithelzellen des fetalen Dickdarmes und die Schleimhaut formt zottenähnliche Strukturen. Die letzte Phase erstreckt sich vom Tag 45 p.c. bis zum zweiten postnatalen Tag. Hier erfolgt die Rückbildung der Schleimhautzotten sowie die Differenzierung der Lamina muscularis mucosae.

1. Entwicklungsphase: Tag 18-29 post conceptionem

Die Dickdarmschleimhaut des Meerschweinchens besteht zunächst aus einem ein- bis zweireihigen Epithelrohr. Die Zellen sind hochprismatisch und besitzen große, ei- bis bohnenförmige Kerne (Abb 2). In fein dispersem Chromatin liegen zwei oder mehrere Nucleoli. Mitosen erscheinen häufig und sind gleichmäßig über das Epithel verteilt.

Die lumenseitige Zellmembran bildet einige plumpe Cytopodien. Im apikalen Cytoplasma verlaufen ungeordnet feine Filamente. Sie sind teilweise verankert in den Desmosomen und junctional complexes, welche die Zellen regelmäßig miteinander verbinden (Abb. 3).

Neben einigen schlanken, zum Teil recht langen Mitochondrien enthalten die Zellen nur wenige Organellen. Eine geringe Zahl von Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums steht einer großen Menge von freien Ribosomen gegenüber. Die selten anzutreffenden Golgi Apparate sind von geringem Umfang. Ab dem Tag 27 p.c. treten bei vielen Zellen in Kernnähe Glykogenfelder auf (Abb. 4b). Direkt unterhalb der apikalen Zellmembran und der Cytopodien, sowie in geringerem Umfang auch im übrigen Cytoplasma, erscheint eine Vielzahl kleiner Vesikel. Deren Inhalt ist von geringer Elektronendichte und durch eine Membran umhüllt (Abb. 3).

Die lateralen Zellmembranen verlaufen von den oben beschriebenen

Zellverbindungen mit einem Abstand von annähernd 20 nm parallel in Richtung Zellbasis, wo sie sich trennen und der Basalmembran aufliegen. An manchen Stellen allerdings weichen die Membranen auseinander, so daß Interzellularspalten entstehen (Abb. 2). Im Verlauf der weiteren Entwicklung verschwinden diese Interzellularspalten und die Zellmembranen bilden verstärkt Interdigitierungen (Abb. 4b).

Gleichzeitig proliferieren die Epithelzellen, ohne daß der Umfang des Epithelrohres zunimmt. Infolgedessen verkleinert sich das Lumen, welches an den Tagen 18-25 p.c. noch einen Durchmesser von mehr als 40 μm aufweist, erheblich. Am Tag 27 p.c. ist nur noch ein Spalt mit einem Querschnitt von 2 mal 5 μm zu erkennen (Abb. 4a), der sich aber bereits am Tag 28 p.c. wieder leicht weitert. Das jetzt eher ungleichmäßig proliferierende Epithel formt Längswülste; daher ist das Lumen sternförmig.

Das Epithel des Dickdarmes ist eingehüllt in eine Schicht locker gepackter mesenchymaler Zellen; eine Basalmembran trennt beide und eine einfache Lage von Mesothelzellen umgibt das ganze Organ.

25 Tage nach der Konzeption beginnt sich das Platzhaltergewebe zu verdichten und am Tag 27 p.c. legen sich tangential ausgerichtete Zellen zu einer zirkulären Lage zusammen. Am Tag 29 p.c. weisen in diesen Zellen neben vielen Mitochondrien Gruppen von Myofilamenten nach (Abb. 5). Die neu entstandene Tunica muscularis besteht also vorerst nur aus einer Ringmuskelschicht.

2. Entwicklungsphase: Tag 30-44 post conceptionem

Am Tag 33 p.c. bestehen im gesamten Colon regelrechte Längsfalten mit bindegewebiger Grundlage, die in gleichmäßigem Abstand in das Lumen ragen (Abb. 6a). Am Tag 39 p.c. segmentieren sich diese Falten deutlich und es erscheinen plumpe Zotten (Abb. 6b), die ein bindegewebiges Stroma enthalten.

Eine besondere Entwicklung vollzieht das proximale Colon ascendens kurz nach seinem Beginn, dort, wo es dem Caecum noch mit einem kurzem Band angeheftet ist. An dieser Stelle legt sich das Epithel am Tag 33 p.c. zunächst in zwei große und fünf kleinere Falten

(Abb 7a). Die beiden großen Falten sind benachbart und schließen zwischen sich eine tiefe Bucht ein. Sie wird flankiert von zwei sich fast berührenden hochprismatischen Zelllagen, welche in der Tiefe etwas auseinandertreten und sich zum schmalen Boden der Bucht vereinigen. Diese Bucht weist genau auf das Band, mit dem das Colon kurz an das Caecum angebunden ist.

Der Boden verbreitert sich durch ein leichtes Auseinandertreten der ihn flankierenden Wände und die Bucht entwickelt sich bis zum Tag 35 p.c. zu einem Graben (Abb 7b). Im selben Zeitraum entsteht zwischen je zwei bereits vorhandenen Falten eine neue, so daß sich die Anzahl der Längsfalten verdoppelt.

Später weitet sich der Boden des Grabens an den Seiten dergestalt aus, daß er bis unter die ihn begrenzenden Falten reicht (Abb. 8a). Am Tag 40 p.c. besteht dieser Boden aus einem hochprismatischen Epithel, dessen Zellen im Gegensatz zu den übrigen im selben Darmabschnitt kein oder nur sehr wenig Glykogen beinhalten (Abb. 8b).

Eine Reihe von Zellen trägt auf der lumenseitigen Oberfläche Einzelcilien, die gerade oder geknickt ins Lumen ragen (Abb. 9b). Im Querschnitt zeigen sie kreisförmig angeordnete Doppel-Tubuli; im Gegensatz zu den beweglichen Cilien weisen sie jedoch keine zentralen Tubuli auf. An der Basis der Cilien ist oft eine zweite, ähnliche Struktur quer getroffen. Das Auftreten der Einzelcilien beschränkt sich nicht auf bestimmte Colonabschnitte. Erste Cilien treten bereits am Tag 27 p.c., also in der embryonalen Phase, auf; ihre Häufigkeit nimmt jedoch stetig zu.

Im Colon ascendens steigt die Zahl der Einzelcilien bis zum Tag 39 p.c., an dem fast jede Zelle eines trägt (Abb 9a). Am Tag 47 p.c. sind die Cilien vom Epithel des Colon ascendens verschwunden.

Im Colon descendens entwickeln sich die Einzelcilien entsprechend; ihre größte Anzahl erreichen sie dort aber bereits am Tag 35 p.c.; ab dem Tag 44 p.c. treffe ich sie dort nicht mehr an.

Die ersten Zellen, die sich in den Krypten des Colon differenzieren, sind unreife Becherzellen am Tage 39 p.c. (Abb. 10). Sie enthalten eine Vielzahl von Vesikeln, welche eine homogene Substanz mittlerer Dichte einschließen. Drei Tage später lokalisiere ich an

der gleichen Stelle die ersten vollständig differenzierten Becherzellen. Auch im Colon ascendens differenziert sich diese Zelle als erste, allerdings erst am Tag 44 p. c..

Die Apex der reifen Becherzelle ist prallgefüllt mit Vesikeln, die eine Substanz geringer Dichte einschließen, während das basale Drittel den Kern beherbergt (Abb. 11); über diesem entfaltet sich ein umfangreicher Golgi-Apparat. Entlang der lateralen Zellmembranen schichten sich Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Das Cytoplasma der Becherzelle ist deutlich elektronendichter als das der übrigen Zellen der Dickdarmkrypten.

Ein zweiter Zelltyp besiedelt die Krypten des Colon descendens. Der Kern dieser Zelle liegt zunächst noch über ausgedehnten Glykogenfeldern. Neben dem Golgi-Apparat befinden sich apikal des Kernes eine Vielzahl von Vakuolen. Diese unreifen vakuolenreichen Zellen treten nur im Colon descendens auf.

In dem oben beschriebenen Graben des Colon ascendens verläuft die Entwicklung der Epithelzellen zeitversetzt. Schon am Tag 35 p.c. finden sich dort jugendliche endokrine Zellen (Abb. 12); am Tag 40 p.c. sind sie vollständig differenziert (Abb. 13).

Die Zellen in dieser Epithelstruktur differenzieren sich also nicht nur früher als die direkt benachbarten des Colon ascendens, sondern auch eher als diejenigen des Colon descendens, das dem proximalen Colon ja sonst in der Entwicklung der Epithelzellen vorausseilt.

Der Basalmembran liegt direkt eine Schicht von Fibroblasten und deren Ausläufern an, welche die Membran bedecken.

In die Tela submucosa, die sich aus verstreut liegenden Fibroblasten zusammensetzt, sprossen eine Vielzahl von Kapillaren und Axonbündeln des Plexus submucosus ein. Die marklosen Axone sind jeweils zu mehreren in das Cytoplasma einer Schwann'schen Zelle eingebettet.

Auch die Tunica muscularis, die seit dem Tag 31 p.c. durch eine kontinuierliche Längsmuskelschicht vervollständigt ist, wird von feinen Axonbündeln des Plexus myentericus durchzogen. Dessen Ganglien befinden sich zwischen Ring- und Längsmuskelschicht der Tunica muscularis.

Basalmembranen umgeben die spindelförmigen Ganglien. Fibrozyten liegen der Basalmembran auf und ihre feinen Cytoplasmaausläufer umspinnen die Ganglien wie Netze. Der Schnitt durch ein solches Ganglion trifft Ganglien- und Schwannsche Zellen sowie viele quer- und schräggetroffene Axone. Diese enthalten viele Filamente und Tubuli. Manche Axonprofile zeigen auch eine Anzahl kleiner Vesikel, deren Inhalt mittel elektronendicht ist. Die Morphologie dieser Ganglien verändert sich in der weiteren Entwicklung nicht mehr wesentlich.

3. Entwicklungsphase: Tag 44 post conceptionem bis Tag 2 post partum

Die sich zottenartig aufwerfende Dickdarmschleimhaut entwickelt im Gegensatz zu anderen Darmzotten keine vollständige bindegewebige Einsprossung. Bis zu vier Fünftel ihrer Länge bestehen lediglich aus Epithelzellen.

Im Colon ascendens ordnen sich die am Tag 44 p.c. noch geraden Längsfalten der Schleimhaut am Tag 47 p.c. zu einem Zickzackmuster. Im selben Zeitraum werden die Zotten im Colon descendens zahlreicher. Die wie zu Garben gebündelten Epithelzellen strecken sich und bilden die Spitzen dieser Zotten.

Bis zum Tag 50 p.c. segmentieren sich die girlandenartigen Längsfalten des Colon ascendens in schmale zungenähnliche Zotten (Abb. 14a). Diese sind etwas länger als die schlanken, fingerförmigen Zotten des Colon descendens (Abb. 14b). Im distalen Colon schwelen die Zellen, die die Spitzen der Zotten bilden, an, während diese im Colon ascendens noch eine glatte Oberfläche besitzen. Nach einem langsamen Zerfallsprozeß, der am Tag 55 p.c. einsetzt, sind die Zotten aus dem Colon descendens am Tag 60 p.c. fast vollständig verschwunden (Abb. 15a).

Die Schleimhaut des Colon ascendens besitzt zur selben Zeit noch zahlreiche, inzwischen lange und schlanke Zotten, deren mesodermale Einsprossung nur wenig über die Höhe der Mündungen der Lieberkühn'schen Krypten hinausreicht.

Am Tag 65 p.c. sind Zotten auch im Colon ascendens nicht mehr zu

erkennen. Erhalten bleiben lediglich die kurzen Bindegewebszapfen, die sich durch bindegewebige Brücken miteinander verbunden haben und so ein wabenartiges Gerüst um die Lieberkühn'schen Krypten bilden.

Die rein zelligen Anteile, aus denen vier Fünftel der Länge der Zotten bestanden, sind zerfallen und bilden einen Teil des Mekoniums.

Die Zotten entwickeln sich also in caudocranialer Richtung und bilden sich in derselben mit einer Zeitverschiebung von ungefähr 5 Tagen auch wieder zurück.

Sind die Zotten verschwunden, so ist das Lumen mit einem hochprismatischen Epithel ausgekleidet, welches neben Enterozyten weitere Zelltypen aufweist. Becherzellen sind besonders um die Krypteneingänge herum angeordnet. Sie sind mit ihren kappenartigen Oberflächen prominent über die eine glatte Oberfläche bildenden Enterozyten (Abb. 15b). Die lumenseitige Zellmembran wird von den darunterliegenden Schleimvesikeln ausgebeult; dabei verstreichen viele Mikrovilli, lediglich einige bleiben erhalten (Abb. 16b). Becherzellen sind allerdings vor allem in den Krypten anzutreffen. Dort liegen sie zwischen vakuolenreichen Zellen, welche den überwiegenden Anteil der Population der unteren zwei Kryptendrittel ausmachen.

Das Cytoplasma der vakuolenreichen Zellen ist weniger elektronendicht als das der Becherzellen. Ihre Apices sind angefüllt mit Vakuolen. Form und Größe dieser Vakuolen unterscheiden sich in den verschiedenen Abschnitten des Dickdarmes erheblich. Sind sie groß und dicht gepackt im Colon descendens (Abb. 17a), so sind die Vakuolen klein und vereinzelt im Colon transversum; in den Zellen der Krypten des Colon ascendens finde ich keine Vakuolen (Abb. 17b).

Seiten erkenne ich eine weitere Dickdarmepithelzelle, die sich durch eine schmale Spitze mit dicht stehenden, etwas dickeren und längeren Mikrovilli als die der Nachbarzellen auszeichnet (Abb. 16a). Diese Mikrovilli umschließen Faserbündel, welche bis tief ins apikale Plasma wurzeln. Zwischen diesen Fasern befindet sich eine Vielzahl von Vesikeln, die optisch fast leer erscheinen und

von einer Membran umhüllt sind (Abb. 18a). Sie sind rund bis birnenförmig und ihre Querschnitte nehmen einen großen Teil der Fläche des Schnittes durch die Apex ein. Einige runde, elektronendichte, membranbegrenzte Granula liegen verstreut im Cytoplasma dieser Zelle; auf einem der folgenden Serienschnitte ist ihre Zahl noch erheblich größer (Abb. 18b). Es handelt sich um eine multivesicular cell.

Am Grunde der Krypten treten einige endokrine Zellen in Erscheinung. Ihre Kerne sind groß und gelappt; das Cytoplasma beinhaltet eine Vielzahl elektronendichter Granula. Der Durchmesser dieser Granula beträgt im Mittel 300 nm.

Zwischen die Muskelzellen der Tunica muscularis ziehen feine von Kollagenfasern eingehüllte Axonbündel. Jeweils eines oder mehrere dieser Axone falten sich aus der Umhüllung durch die Schwann'sche Zelle aus und treten an den Rand des Bündels. So nähern sie sich den Membranen der Muskelzellen an. Diese Axonabschnitte haben einen etwas größeren Querschnitt und enthalten eine Anzahl Vesikel mit unterschiedlich elektronendichtem Inhalt (Abb. 21).

An derselben Stelle bilden die Membranen der Muskelzellen Einstülpungen, sogenannte Caveolae, die ihre Oberfläche erheblich vergrößern. Der Spalt dieser Synapse, das heißt der Abstand der Membran des ausgefalteten Axons zu derjenigen der Muskelzelle, beträgt ungefähr 200 nm.

Am Tag 44 p.c. legen sich im Colon descendens mesodermale Zellen zu einer ringförmigen Schicht in der Tela submucosa zusammen. Die Mehrzahl der Zellen sind Fibroblasten und besitzen ein ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum sowie einen umfangreichen Golgi-Apparat. Viele der Zellen besitzen aber bereits Gruppen von Myofilamenten und zählen daher zu den Myoblasten.

Auch das Colon transversum weist zu diesem Zeitpunkt eine Zusammenlagerung von Zellen auf, die allerdings noch keine Anzeichen einer Differenzierung zu Myoblasten erkennen lassen. Erst am Tag 47 p.c. differenzieren sich die entsprechenden Zellen dieses Dickdarmsegmentes zu Myoblasten.

Am Tag 50 nach der Konzeption deutet sich eine Lamina muscularis mucosae auch im Colon ascendens an (Abb. 19). Im distalen Colon

existiert gleichzeitig an dieser Stelle eine Schicht glatter Muskelzellen (Abb. 20). Fünf Tage später, also am Tag 55 p.c., ist eine Lamina muscularis mucosae in allen Dickdarmabschnitten anzusprechen, da erst jetzt auch im proximalen Colon die Differenzierung zu Myoblasten abgeschlossen ist.

Die Entwicklung der Schleimhautmuskelschicht des Dickdarmes verläuft beim Meerschweinchen also von caudal nach cranial und beansprucht insgesamt einen Zeitraum von 11 Tagen.

DISKUSSION

Lumenocclusion

Im Jahre 1902 berichtet TANDLER über die Entwicklung des menschlichen Duodenum und stellt fest, daß eine Lumenocclusion des Duodenums in Folge einer massiven Epithelproliferation ein physiologisches Ereignis ist. Er postuliert einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesem Phänomen und den im Duodenum relativ häufigen kongenitalen Atresien. KREUTER (1905) weitet diese Theorie auf den gesamten Digestionstrakt aus, obwohl er selbst Occlusionen zwar im Ösophagus, Duodenum und Enddarm, nicht aber im Jejunum und Ileum beschreibt. Er stellt trotzdem die Hypothese auf, daß eine Lumenocclusion während der Entwicklung im gesamten Verdauungstrakt physiologisch sei. Auch FISCHER (1929) und STARCK (1975) beschreiben einen Verschuß des Lumens des Colon in der fünften Entwicklungswoche als normales Ereignis.

ANDERS (1925) aber behauptet, daß zwar die Epithelproliferation im fetalen Darm ein regelmäßig zu beobachtendes Phänomen sei, nicht jedoch die Occlusion. Seine These steht folglich gegen die Tandler-Kreuter'sche Theorie, daß die kongenitale Darmatresie eine Hemmungsmißbildung bezüglich der Rückbildung einer physiologischen Occlusion sei.

KEIBEL und MALL bestreiten bereits 1911 die Existenz eines soliden Colon während der Ontogenese. Auch PATZELT (1931) findet während der Entwicklung des Darmes das Lumen stets erhalten, mit Ausnahme des Anfangs und des Endes. HELANDER (1973) kann während der Entwicklung der Ratte ebenso wenig wie BRACKET und TOWNSEND (1980) eine vollständige Verlegung des Colonlumens finden.

Im Dickdarm des Meerschweinchens beobachte ich eine massive Epithelproliferation an den Tagen 25-27 p.c.. Das Lumen stellt sich am Tag 27 p.c. dergestalt klein dar, daß es mit dem Lichtmikroskop eventuell übersehen werden könnte; mit dem Elektronenmikroskop war jedoch stets ein Lumen zu erkennen. Bereits am Tag 28 p.c. weitet sich das Lumen des Colon wieder.

Reliefentwicklung des Epithels

SCHIRMANN (1898), BIEN (1911), JOHNSON (1913), PATZELT (1931), HELANDER (1973), STARCK (1975), BRACKET und TOWNSEND (1980), BELL und WILLIAMS (1982), POTTER et al. (1983) sowie LACROIX et al. (1984) beschäftigen sich mit der Morphogenese des Colon. JOHNSON (1913) untersucht die Ausbildung der Zotten im menschlichen Dickdarm. Als erstes entwickeln sich Längswülste (ridges), die zunächst einer bindegewebigen Grundlage entbehren, später dann regelrechte Längsfalten. Darauf folgt eine Segmentierung dieser Falten in Zotten. GREY (1972) beschreibt die Zottenbildung im Dünndarm des Hühnchens entsprechend, nur daß die Zotten nicht durch Segmentierung der Falten entstehen, sondern als Projektionen auf den Ecken der beim Hühnchen in ein Zickzackmuster gelegten Längsfalten.

Zu ganz anderen Erkenntnissen kommen MATHAN et al. (1976) in Bezug auf die Entwicklung der Zotten der Dünndarmschleimhaut bei der Ratte. Erst entstehen intraepitheliale sekundäre Lumina. Diese werden in das Hauptlumen integriert, worauf dann Mesenchym in die basalen Schichten des noch mehrreihigen Epithels einwächst. BELL und WILLIAMS (1982) kombinieren diese Hypothesen; sie beschreiben gezackte Längsfalten, die sich ebenfalls in Zotten zerteilen. Sich ausdehnende intraepitheliale Lumina sollen dieser Entwicklung zugrundeliegen.

BIEN (1911) sowie BRACKET und TOWNSEND (1980) bestreiten das Auftreten echter Zotten während der Entwicklung des Colon.

Im Gegensatz zu den fetalen Dickdarmzotten anderer Säuger besitzen die des Meerschweinchens keine vollständige bindegewebige Einsprossung (SCHIRMANN 1898). Er bemerkt weiter, daß nur das basale Fünftel, welches einen bindegewebigen Kern enthält, erhalten bleibt. Der übrige rein epitheliale Anteil der Zotten zerfällt. Zwischen den Mesenchymzapfen bilden sich Brücken, so daß eine wabenartige Struktur um die Öffnungen der Lieberkühn'schen Krypten entsteht.

Diese Entwicklung beginnt beim Meerschweinchen am Tag 33 p.c., wenn die ersten Längsfalten auftreten und endet am Tag 60 p.c. im

Colon descendens und am Tag 68 p.c. im Colon ascendens. Bei der Ratte dauert die gleiche Morphogenese vom mehrreihigen undifferenzierten Epithel über die Bildung und Rückbildung von Zotten bis zur reifen Schleimhaut lediglich vom sechsten bis zum zweiten Tag vor der Geburt (EASTWOOD u. TRIER 1974).

Eine Besonderheit in der Entwicklung des Dickdarmepithels beim Meerschweinchen stellt die Ausbildung eines flachen Grabens zwischen zwei großen Längsfalten im proximalen Colon ascendens dar. Er besteht zunächst aus einer schmalen Falte, deren Grund sich jedoch bald seitlich ausdehnt. Der so entstandene Boden setzt sich aus einer Lage hochprismatischer Epithelzellen zusammen und ist stets dem mesenterialen Ansatz zugewandt. Wo sich das Colon ascendens vom Caecum räumlich trennt, kann ich diesen Graben nicht beobachten. Ich habe ihn erstmals am Tag 33 p.c. als schmale Einfaltung gesehen und seine Ausbildung bis zum Tag 44 der Entwicklung verfolgen können, wenn der breite Boden des Grabens sich ebenfalls zu falten beginnt. Vom Tag 47 p.c. an ist er nicht mehr vom übrigen Epithel abzugrenzen.

Unklar ist die Bedeutung dieser so begrenzten alternen Entwicklung. Ich finde keinen Hinweis auf eine mögliche Ursache des oben beschriebenen Phänomens. Die Zellen des sich nicht faltenden Epithels des Grabenbodens unterscheiden sich bei der histologischen Untersuchung lediglich in der geringeren Anfärbbarkeit mit Toluidinblau von den übrigen Zellen desselben Darmabschnittes.

Elektronenoptisch stellen sich in diesem Graben ab dem Tag 35 p.c. mit großer Regelmäßigkeit differenzierte Zellen - neben jugendlichen Becherzellen vor allem endokrine Zellen - dar. Diese Zellen erscheinen in dem Graben also bereits vier Tage früher als im Colon descendens sowie 9 Tage bevor sie im direkt benachbarten Epithel des Colon ascendens erscheinen.

Somit existiert an dieser Stelle des Colon ascendens eine gewisse Parallele zu der Entwicklung des Caecum, das dem Colon in der feineren Differenzierung des Epithels, nicht aber in der Reliefentwicklung vorausseilt (PERNKOPF 1927). Da sich dieser Graben im Colon ascendens nur dort entwickelt, wo dieser dem Caecum noch mit einem sehr kurzem Band verbunden ist und zudem nur in der Nähe des

mesenterialen Ansatzes, liegt es nahe, einen Einfluß des Blinddarmes auf die Entwicklung dieses Grabens anzunehmen.

Vielleicht können weitere Untersuchungen, eventuell mit histochemischen Methoden, an dieser Stelle verzögerter Reliefentwicklung und vorgezogener Zellreifung helfen, die die Epithelfaltung und die Zelldifferenzierung induzierenden Momente zu ergründen.

Unterschiedliche Hypothesen sind entwickelt worden über den Motor der strukturellen Veränderungen der Colonschleimhaut. COULOMBRE und COULOMBRE (1958) bezeichnen die umgebende Ringmuskulatur als Verursacher der Faltung. BURGESS (1975) entkräftigt diese Hypothese, indem er im sich entwickelnden Hühnerdarm die Tunica muscularis entfernt. Er kann gleichfalls zeigen, daß das unterliegende Mesenchym für die Reliefbildung und Reifung des Epithels nötig ist. Die Abhängigkeit der Entwicklung des Epithels von einer Interaktion zwischen mesenchymalen und epithelialen Elementen scheint bewiesen (McLOUGHLIN 1961, MATHAN et al. 1972).

Während der Entwicklung des Darmes existieren Spalten in der Basalmembran, die einen intensiven Kontakt zwischen Epithelzellen und Fibroblasten, welche nach DONNELLAN (1965) das Epithel auf dem Bindegewebe verankern, ermöglichen. TONER und FERGUSON (1971) finden solche Spalten im menschlichen Darm, MATHAN et al. (1972) im Dünndarm und BRACKET und TOWNSEND (1980) im Dickdarm der fetalen Ratte. KOLODEJ und YAKIMETS (1981) untersuchen die Basalmembran des menschlichen Colon rasterelektronenoptisch nach Abtragen des Epithels. Sie finden regelmäßige Löcher von 1-2 µm Durchmesser in der Basalmembran, die sie nicht zu deuten wissen.

Ich kann in dem Zeitraum der Epithelreifung ebenfalls einige solcher Spalten beobachten, durch die Fibroblastenausläufer zungenförmig in das Epithel vorstoßen und dort, nicht von einer Basalmembran bedeckt, engen Kontakt zu Epithelzellen besitzen.

Das Vorhandensein einer großen Zahl von kontraktilen Mikrofilamenten ist offensichtlich eine weitere Voraussetzung für die dramatischen Formveränderungen in Zellen und Zellverbänden während der Reliefbildung des Epithels (AUERSPERG 1972). BURGESS (1975) erbringt einen indirekten Beweis für diese Hypothese, indem er diese Filamente enzymatisch spaltet, und die Faltenbildung in den

so behandelten Därmen ausbleibt. BELL und WILLIAMS (1982) unterstützen diese Theorie ebenfalls; sie beobachten, daß während der Bildung von Zotten und Krypten im Dickdarm die Zellen in den Tälern eine wesentlich kleinere Oberfläche bekommen als die Zellen auf den Spitzen der Zotten. Sie deuten diesen Befund als eine Folge der Kontraktion der obengenannten Filamente.

Einzelcilien

Während sich das mehrreihige undifferenzierte Epithel vom Tag 30-42 p.c. zu einer hochprismatischen Schleimhaut aus differenzierten Zellen umformt, tragen diese Zellen mit unterschiedlicher Häufigkeit Einzelcilien.

Die Dichte der Einzelcilien nimmt im distalen Colon bis zum Tag 35 p.c. und im proximalen Colon bis zum Tag 39 p.c. zu. In der weiteren Entwicklung werden sie seltener und verschwinden bis zum Tag 44 bzw. 47 p.c..

In Schaltstücken der Kaninchenniere entdeckt ZIMMERMANN (1894) "Doppelkörnchen", die in jeder Zelle einmal auftreten. Sie sind verbunden durch einen Protoplasmafaden, der sich weit frei ins Lumen fortsetzt und so eine "Centralgeißel" bildet. 1898 beschreibt ZIMMERMANN weitere Funde in sämtlichen Nierenkanälchen mit Ausnahme der Sammelröhren, im Ausführungsgang des Pankreas und in der Samenblase. Ein Centralkörperchen berührt stets die Oberfläche und von diesem aus ragt ein Außenfaden frei ins Lumen. Eine Beweglichkeit analog zu den Geißeln der Spermien hält ZIMMERMANN ebenso für möglich wie eine rezeptorische Funktion oder eine Funktionslosigkeit als phylogenetisches Überbleibsel.

Eine erste ultrastrukturelle Beschreibung liefert ROBERTIS (1956), der Einzelcilien in den Zellen der sich entwickelnden Retina findet. MUNGER (1958) beschreibt sie während der Differenzierung der Zellen des Inselapparates im Pankreas.

SOROKIN (1962, 1968) berichtet über Einzelcilien in Fibroblasten und glatten Muskelzellen sowie in den Bronchien der Ratte. NEUBART (1983) zeigt ein Einzelcilium in einem Myoblasten der Dickdarmwand eines menschlichen Feten.

Rasterelektronenoptische Abbildungen von Einzelcilien veröffentlichten WATERMANN et al. (1973) sowie WATERMANN und MELLER (1973) von Nasensepten und Gaumenplatten unterschiedlicher Säugetierfeten. Auf den Oberflächen des Magen-Darm-Traktes der Ratte und des Menschen bilden KOBER (1975), KOBER und HERBST (1975), GRABITZ (1976), HERBST et al. (1976), GRABITZ et al. (1977), KOBER et al. (1977) sowie SCHALLER (1978) Einzelcilien ab.

Nach SOROKIN (1962, 1968) lagert sich ein Centriol an die Zellmembran an, worauf ein Einzelcilium aus diesem Organell sprießt. Solange dieses Einzelcilium existiert, ist die Zelle in Interphase fixiert.

Einzelcilien treten stets dann auf, wenn die Mitoseaktivität wenig differenzierter Zellen temporär aussetzt. Nach einer gewissen Zeit wird das Cilium retrahiert und die Zellen erscheinen morphologisch differenziert. MUNGER (1958) und RASH et al. (1969) postulieren deshalb eine Bedeutung der Einzelcilien im Prozeß der Zelldifferenzierung des sich entwickelnden Organismus. HERBST et al. (1976) gehen darüber hinaus, wenn sie den Einzelcilien generell eine Rolle bei der Beendigung von Proliferations- und gleichzeitiger Einleitung von Differenzierungsphasen zumessen.

Im Einklang mit diesen Hypothesen folgt das Auftreten der Einzelcilien im Dickdarm des Meerschweinchens auf eine Proliferationsphase und geht der ersten Zelldifferenzierung unmittelbar voraus.

Enterozyten

Die Ultrastruktur der Enterozyten des Dickdarms vieler Säuger (HAMPTON 1960, HAYWARD und JOHNSTON 1961, HOLLMANN 1965) ist der der Enterozyten des Dünndarmes identisch (MOXEY und TRIER 1978). Auch in den verschiedenen Dickdarmsegmenten weisen die Enterozyten keine signifikanten Unterschiede auf (ONO 1976). Sie sind charakterisiert durch eine Vielzahl von Mikrovilli, die mit einem "surface coat" bedeckt sind (RIFAAT et al. 1965, PITTMANN und PITTMANN 1966, WETZEL et al. 1966, MUKHERJEE und WILLIAMS 1967, KOVALCHUK 1974).

Ebenso wie PITTMANN und PITTMANN (1966), LEV und WEISBERG (1969)

sowie SCHOFIELD (1970) beobachte ich zahlreiche kleine Vesikel, die in der apikalen Zellregion eine feinfaserige Substanz enthalten. Den Inhalt bestimmen WETZEL et al. (1966) als saure Mucopolysaccharide, die PITTMANN und PITTMANN (1966) als "surface coat-like substance" bezeichnen. HAYWARD (1967) schließt auf eine pinozytotische Herkunft dieser Vesikel. MICHAELS (1977) Experimente an Ratten demonstrieren jedoch, daß radioautographisch markierte Glycoproteine in Vesikeln vom Golgi-Apparat zur Zellapex transportiert und dort ausgeschleust werden. Den so gebildeten "extraneous coat" sowie die kleinen Vesikel in der oberen Zelhälfte zeigen sich bereits bei den jüngsten von mir untersuchten Epithelien 18 Tage nach der Konzeption.

Beim erwachsenen Säugetier enthalten diese Vesikel das in Plasmazellen produzierte IG A (SCHOFIELD und ATKINS 1970).

Becherzellen

Becherzellen erscheinen in der Entwicklung der Schleimhaut des Colon als erste differenzierte Epithelzellen (MOXEY und TRIER 1978), und zwar zuerst im distalen Colon, von wo aus sie sich mit der Reliefbildung ausbreiten (PATZELT 1931). Eine Häufung der Becherzellen am Kryptengrund ermittelt PATZELT (1931) während der Entwicklung des menschlichen Colon und KAUKO (1928) beim Meerschweinchen.

Als erstes Zeichen einer Differenzierung entfalten sie einen etwas umfangreicheren Golgi-Apparat als die benachbarten undifferenzierten Zellen, der aus parallel angeordneten Membranen, Vesikeln und Vakuolen besteht (FREEMAN 1966, HELANDER 1973). Sie besitzen nur wenige Zisternen rauhen endoplasmatischen Retikulums, die vornehmlich basal angeordnet sind, dafür aber eine Vielzahl freier Ribosomen.

Im weiteren Verlauf der Entwicklung weitet sich der Golgi-Apparat aus und nimmt ein Großteil des Raumes apikal des Kernes ein. Gleichzeitig proliferiert das rauhe endoplasmatische Retikulum, das sich vor allem zwischen Kern und Golgi-Apparat entwickelt und dessen Zisternen sich beim Meerschweinchen mehr als bei Mensch und

Ratte aufweiten (HAYWARD und JOHNSTON 1961, HOLLMANN 1963). Im Folgenden dringt dieses proliferierende endoplasmatische Retikulum an der Zellwand in der Form von parallelen Zisternen bis zur Apex der Zelle vor (FREEMAN 1966).

Die ersten Schleimvesikel sind an den Rändern des Golgi-Apparates zu beobachten (FLOREY 1960, HAYWARD und JOHNSTON 1961 und HOLLMANN 1963). Sie sind beim Meerschwein relativ elektronendicht und haben eine feingranuläre Struktur.

Die Schleimbildung erfolgt sowohl im rauen endoplasmatischen Retikulum, wo der Proteinanteil gebildet wird, als auch im Golgi-Apparat, in dem Kohlenhydrate (NEUTRA und LEBLOND 1966, ALTMANN 1983) und Sulfat-Ione (LANE et al. 1964, SHAMSUDDIN und TRUMP 1981) in die Makromoleküle eingebaut werden.

Die Schleimvesikel lagern sich im supranukleären Cytoplasma dort ab, wo vorher Glycogen zu finden ist (LEV und WEISBERG 1969).

Mit zunehmender Fülle an Schleimvesikeln beult sich die Zelle mehr und mehr aus, bis sie die namengebende Becherform angenommen hat. Die Vesikel scheinen zu konfluieren, da die begrenzenden Membranen nicht mehr auszumachen sind. Trotzdem haben die Vesikel bei der Ausschleusung oft noch eine intakte sphärische Struktur. Die ganze Apex der Zelle, mit Ausnahme der Mikrovilli (PITTMANN und PITTMANN 1966), ist jetzt angefüllt mit Schleim (SCHOFIELD 1953). Das Cytoplasma des Fußes der Becherzelle ist sehr dicht, was FREEMAN (1966) auf die Kompression der Ribosomen, des rauen endoplasmatischen Retikulums und anderer Organellen und SHAMSUDDIN (1982) auf einen Wasserentzug des Cytosols bei der Schleimbildung zurückführen.

Aufgrund der unterschiedlichsten Reize kann die Membran einreißen (HAMPTON 1960) und die Vesikel entleeren sich. Der ausströmende Schleim wird durch den extraneous coat von den Mikrovilli abgewiesen (DONELLAN 1965). Wenn die Vesikel nicht so dicht gepackt sind, gehen die zwischen ihnen liegenden Organellen sowie das entsprechende Cytoplasma bei der Ausschleusung mit verloren; vor allem beim Meerschweinchen ist das der Fall, so daß FREEMAN (1966) von apokriner Sekretion spricht. Nicht beschrieben wird bisher die Art des Schlusses beziehungsweise der Neubildung der Zellmembran.

Ohne anhaltende oder artifizielle Stimulierung geben die Becherzellen ihren Schleim nie vollständig ab. Sie bilden den Schleim kontinuierlich (FREEMAN 1966).

Becherzellen gehen aus den undifferenzierten Zellen am Grunde der Krypten hervor (LEBLOND 1980) und besitzen dann, solange sie nur mäßig viel Schleim enthalten, die Fähigkeit zur Proliferation (MARTIN 1961, CHANG und LEBLOND 1971). HOLLMANN (1965) sieht die vakuolierte Zelle als den Vorläufer der Becherzelle.

SHAMSUDDIN (1982) vermutet, daß sich alternde Becherzellen in Saumzellen umwandeln und als solche auf die Abstoßung ins Darmlumen warten.

Vakuolenreiche Zelle

1965 entdeckt HOLLMANN bei Mensch, Ratte, Kaninchen und Maus einen weiteren Zelltyp der Dickdarmschleimhaut, den er für eine Entwicklungsstufe zwischen Saumzelle und Becherzelle hält. Er stellt sie als Zellen mit vielen leer erscheinenden Vakuolen dicht unterhalb des Lumens und in der Nähe des stark entfalteten Golgi-Apparates dar und nennt sie vakuolenreiche Zellen. SPICER (1960, 1965) beschäftigt sich mit einer ähnlichen Zelle im Colon descendens mehrerer Nagetiere. WETZEL et al. (1966) halten diese Zelle für eine Vorstufe der Saumzelle. CHANG und LEBLOND (1971) untersuchen die Proliferation und Wanderung der Epithelzellen im Colon descendens der Maus und beobachten, daß in den unteren zwei Dritteln der Lieberkühnschen Krypten 80 % der Zellen vakuolenreiche Zellen sind, Saumzellen dort aber nicht auftreten. Im Oberflächenepithel und dem Epithel der Kryptenöffnung hingegen bestreiten die Saumzellen 4/5 der Population und vakuolenreiche Zellen kommen nicht vor.

Zudem entdecken sie Zellen mit kleinen Vakuolen in der Zone des Überganges vom oberen zum mittleren Drittel der Krypten. Diese Zellen enthalten nach WETZEL et al. (1966) den gleichen Schleim wie die vakuolenreichen Zellen.

CHANG und LEBLOND (1971) sowie CORRIVEAU et al. (1974) schließen aus diesen Befunden, daß die vakuolenreichen Zellen und die

Saumzellen zwei Ausbildungen einer Zelllinie darstellen, die im Laufe ihrer Migration verschiedene Funktionen erfüllen. Sie gruppieren die Zellen der Dickdarmschleimhaut demnach in drei Zelllinien ein: "vacuolated-columnar", "goblet", "argentaffin", wobei sie die multivesicular cells den "argentaffinen" Zellen zuordnen.

CORRIVEAU und HUGON (1973) sowie CORRIVEAU et al. (1974) untersuchen das Epithel des Dickdarmes der Maus in dessen Verlauf und stellen fest, daß die vakuolenreiche Zelle in unterschiedlichen Formen auftritt. Nur im Colon descendens finden sie große, zum Teil konfluierende Vakuolen, während diese Vakuolen im Colon transversum kleiner und nicht mehr so dicht gepackt sind. Im Colon ascendens beschreiben sie lediglich kleine, fein verteilte Vakuolen.

Ähnlich ist die Situation während der Entwicklung des Meerschweinchens. Im Colon descendens beobachte ich am Tag 42 p.c. im Epithel der Krypten Zellen mit zahlreichen Vakuolen. Am Tag 44 p.c. entspricht die Erscheinung derjenigen der reifen vakuolenreichen Zellen. Im Colon transversum sind die Vakuolen kleiner und weniger zahlreich, während ich im Colon ascendens keine Vakuolen in den Zellen des Kryptenepithels erkennen kann. Die Verteilung dieses Zelltypes ähnelt sich also bei Maus und Meerschweinchen.

Im Colon der Ratte beschreibt ALTMANN (1983) eine ähnliche Zelle und nennt sie "non-goblet deep crypt secretory cell". Er kennzeichnet sie als differenzierte schleimbildende Zelle, die keine Mitosen bildet und die ausschließlich im basalen Drittel der Krypten auftritt. Im proximalen Colon stellen sie ein Drittel der Population der Krypten, werden aber gegen das Ende des Dickdarmes immer spärlicher, so daß ALTMANN (1983) in den Krypten des distalen Colon der Ratte fast ausschließlich Saumzellen findet. Offen bleibt die Frage, ob diese "non-goblet deep crypt secretory cell" eine neue Zelle darstellt oder ob die vakuolenreiche Zelle im Dickdarm der Ratte lediglich in gänzlich anderer Verteilung auftritt. Histochemische Untersuchungen des Inhaltes der Vakuolen könnten helfen, diese Frage zu klären.

Endokrine Zellen

KULTSCHITZKY (1897) beschreibt in Darmzotten und Krypten Epithelzellen mit azidophilen Körnern, denen er eine unmittelbare Rolle in der Verdauung zuschreibt. Sie entsprechen wohl den endokrinen Zellen der heutigen Nomenklatur. Deren spezifische Organellen, die argentaffinen Granula, liegen vornehmlich zwischen dem Kern und der Zellbasis (COLE und MCKALEN 1962, LORENZSONN und TRIER 1968, PEARSE 1969, MILLIKIN 1974, CRISTINA et.al. 1978 a, BUCHAN und POLAK 1980). Diese spezifischen Granula sind sämtlich umgeben von einer Membran, die sich vor allem bei teilweise herausgelöstem Inhalt darstellt (WETZSTEIN et al. 1962, WETZSTEIN und DOERFLER 1963, SCHOFIELD und SILVA 1968, FORSSMANN et al. 1969, FERREIRA 1971 und CRISTINA et al. 1978 b). Wie FRIEDMANN (1934), WETZSTEIN et al. (1962), FORSSMANN et al. (1969) und FERREIRA (1971) beobachte ich einige flaschenförmige endokrine Zellen, deren schlanke Apices das Lumen erreichen. In Übereinstimmung mit FRIEDMANN (1934), SCHOFIELD (1953), SINGH (1963) und PENTTILÄ (1968 b) treffe ich endokrine Zellen nur im Epithel an. KULL (1925) ist dagegen aufgrund seiner Untersuchungen überzeugt, daß sich die endokrinen Zellen, zumindest beim Hühnchen, gar nicht im Epithel entwickeln, sondern aus dem darunterliegenden Bindegewebe einwandern.

Im Gegensatz zu ANDREW (1963) gehen BUCHAN und POLAK (1980) von einem gemeinsamen Ursprung der endokrinen Zellen und der Neurone aus. PENTTILÄ (1968 a und b) hält undifferenzierte Epithelzellen für die Vorläufer der endokrinen Zellen. CHANG und LEBLOND (1971) sehen die vakuolenreichen Zellen zumindest im Colon descendens der Maus in dieser Funktion.

Laut FRIEDMANN (1934) nimmt die Zahl der "basalgekörnnten Zellen" in distaler Richtung ab und steigt zum Rektum wieder an. SCHOFIELD (1953) beobachtet eine relative Vielzahl "argentaffiner Zellen" im Duodenum mit Abnahme zum Ileum, während CRISTINA et al. (1978 b) die meisten endokrinen Zellen im Rectum zählen. In Übereinstimmung mit diesen Befunden finde ich die relativ größte Dichte endokriner Zellen im distalen Colon.

Im Dickdarmepithel ist die Differenzierung der endokrinen Zellen

am Tag 44 p.c. abgeschlossen.

In dem von mir beschriebenen Graben des proximalen Colon ascendens vollzieht sich die Differenzierung dieser Zellen neben derjenigen der Becherzellen eher als im übrigen Colon. Beide Zellen differenzieren sich in diesem Graben einige Tage früher als im distalen Colon, der ja dem übrigen proximalen Colon in der Entwicklung der Epithelzellen vorseilt.

Nach der ersten Differenzierung beginnt eine starke Vermehrung der endokrinen Zellen; in der fetalen Zeit erlangen sie so eine relative Vielzahl, die sie später nicht mehr erreichen (LEHY und CRISTINA 1979).

Die endokrinen Zellen des Magen-Darm-Traktes liegen am Grunde der Krypten der Basalmembran breitflächig auf (FRIEDMANN 1934, COLE und MCKALEN 1962, WETZSTEIN et al. 1962, PITTMANN und PITTMANN 1966, LORENZSONN und TRIER 1968, PENTTILÄ und LEMPINEN 1968). Oft finde ich Querschnitte von relativ kleinen, kernlosen Anteilen von endokrinen Zellen. Sie entsprechen basalen Ausläufern dieser Zellen, deren Zelleiber sich in der oberen Kryptenhälfte befinden (SCHOFIELD 1953, SCHOFIELD und SILVA 1968, CHANG und LEBLOND 1971).

PENTTILÄ (1968 a) sowie FORSSMANN et al. (1969) beobachten Progranula im Golgi-Apparat endokriner Zellen; auch WETZSTEIN et al. (1962) vermuten, daß die spezifischen Granula im Golgi-Apparat entstehen.

Übergangsformen zwischen endokrinen und anderen Epithelzellen, wie NABEYAMA (1972), CORRIVEAU et al. (1974) und NEUBART (1983) sie darstellen, habe ich beim Meerschweinchen nicht beobachten können. LE BODIC et al. (1976), CRISTINA et al. (1978b) und BUCHAN und POLAK (1980) klassifizieren die endokrinen Zellen im Colon des Menschen nach morphologischen Kriterien. Ähnliche Einteilungen nehmen FERREIRA (1971) für den Dünndarm der Maus, FORSSMANN et al. (1969) für den gesamten Darm der Ratte, sowie LEFRANC et al. (1982) für das Colon des Kaninchens vor.

Der Versuch einer eigenen morphologischen Klassifikation der endokrinen Zellen des Meerschweinchens erscheint mir aufgrund der geringen Anzahl nicht angebracht. Den unterschiedlichen Formen der

Granula nach verschiedenen Fixierungen zufolge erscheint eine rein morphologische Klassifikation anhand der Granula ohne biochemische Ergänzung auch nicht sinnvoll (CHANG und LEBLOND 1971).

Vielleicht hängt die relativ geringe Anzahl der Funde von endokrinen Zellen im Colon des Meerschweinchens mit einer generellen Annäherung dieser Spezies an Zellen des APUD Systems zusammen. In der Lunge des Meerschweinchens existieren jedenfalls Untersuchungen von HAGE (1974) zufolge sehr wenige APUD-Zellen, ganz im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den anderen Nagetieren.

Multivesicular cells

JÄRVI und KEYRILÄINEN (1955) stoßen in Epithelwucherungen, die sie in Mäusemägen durch Applikation eines Carcinogens hervorrufen, auf einen neuen Epithelzelltyp. Überraschenderweise finden sie diese Zellen auch in normaler Magenschleimhaut und sogar im Epithel der Dünndarmzotten von Mäusen. Diese Zellen werden charakterisiert durch ein Büschel stark entwickelter Mikrovilli. Diese unterscheiden sich durch ihre relative Größe und innere Struktur von den Mikrovilli benachbarter Saumzellen. Die Mikrovilli wurzeln im apikalen Cytoplasma mit Bündeln dünner Filamente bis hinunter zur Höhe der Zellkerne, also erheblich tiefer als die "rootlets" der Enterozyten.

SILVA (1966) veröffentlicht Funde gleicher Zellen im Colon der Maus. Ihm fallen die Größe der Mikrovilli, ihre tief verankernden Wurzelfilamente und der Reichtum an Vesikeln als charakteristische ultrastrukturelle Elemente auf und er nennt diese Zellen "multivesicular cells". Eine Reihe von Autoren beschäftigt sich mit diesen Zellen in anderen Organen, so HAMMOND und LA DEUR (1968) sowie JOHNSON und YOUNG (1968) im Fundus des Hundemagens - sie nennen sie "fibrillo-vesicular" beziehungsweise "undifferentiated cell"-; LUCIANO et al. (1968 a und b, 1969) bilden sie unter anderem auch im Rektum der Ratte ab und bezeichnen sie als "Bürstenzelle". KATAOKA (1970) beschreibt "fibrillo-vesicular cells" im Fundus sowie im Dünndarm der Maus, HUGON und MAESTRACCI

(1973) liefern Funde von multivesicular cells im Dünndarm der Maus. ISOMÄKI (1973) untersucht diese Zellen im Magen und Duodenum der Ratte und titulierte sie "tuft cells". Er erkennt keinerlei Anzeichen für eine sekretorische Funktion dieser Zellen, wie sie von NABEYAMA und LEBLOND (1974) postuliert wird, und vermutet eine selektiv-absorbierende Tätigkeit durch Pinozytose.

NABEYAMA und LEBLOND (1974) zeigen, daß der Vielzahl von Vesikeln im apikalen Cytoplasma ein Netzwerk von Einstülpungen der Zellmembran zugrunde liegt; diese Vesikel stellen also nach ihrer Meinung quergetroffene Tubuli dar, die sämtlich Verbindung zum Darmlumen haben. Da sie auch kleine membranumhüllte Kugeln (spheres) in den "caveolae" sowie zwischen den Mikrovilli finden, nehmen sie eine sekretorische Tätigkeit der "caveolated cells" an. Da sich die multivesicular cells besonders durch ihre prominenten Mikrovilli auf der recht schmalen Spitze hervorheben, sind sie in der Oberflächendarstellung mit dem Rasterelektronenmikroskop ungleich häufiger zu notieren als auf Ultradünnschnitten, zumal sie nur 0,5 % der Zellpopulation der Dickdarmschleimhaut ausmachen (NABEYAMA und LEBLOND 1974). Trotzdem kann ich multivesicular cells auch im Schittpräparat darstellen. Sie besitzen neben den etwas größeren Mikrovilli und den tief ins Cytoplasma reichenden Wurzelfasern eine Vielzahl von runden bis polymorphen Membranstrukturen, die SILVA's (1966) Vesikeln beziehungsweise NABEYAMA und LEBLOND's (1974) "caveolae" entsprechen.

Ebenso wie SILVA (1966), HAMMOND und LADEUR (1968), JOHNSON und YOUNG (1968) stelle ich in den multivesicular cells einige kleine, elektronendichte, membranumhüllte, cytoplasmatische Granula fest, welche denen von endokrinen Zellen gleichen. Mit CHANG und LEBLOND (1971) möchte ich diese Zellen daher den endokrinen Zellen zuordnen.

Panethsche Körnerzellen

Panethsche Körnerzellen sind beim erwachsenen Menschen (HERTZOG 1937, OTTO 1973) und bei menschlichen Feten (VARKONYI et al. 1974, MOXEY und TRIER 1978) normale Bestandteile des Epithels der Dün-

darmkrypten. Auch bei Ratten (BEHNKE und MOE 1964) und Mäusen (HALLY 1958, LINSS und GEYER 1965, SPICER et al. 1967, HAMPTON 1968) werden sie in den Krypten des Dünndarmes beschrieben. Im Dickdarm des Menschen werden sie nur von PATZELT (1931) "vereinzelte" und von CREAMER (1967) "auf der rechten Seite" beobachtet. Wie HAYWARD und JOHNSTON (1961), SILVA (1966), OTTO (1973), und NEUBART (1983) kann ich im Dickdarm keine Panethsche Körnerzellen feststellen.

Tunica muscularis

YANASE (1907) bemerkt in seiner Untersuchung über die Peristaltik des Darmes, daß sich im Colon des Meerschweinchens Längsmuskulatur und Ganglien des Plexus myentericus erst nach Ausbildung der Ringmuskulatur entwickeln. Seinen Ausführungen zufolge findet die Ausbildung der Ringmuskulatur an den Tagen 26-27 p.c. statt. Auch PATZELT (1931) behauptet, daß sich die Ring- vor der Längsmuskulatur entwickelt. Beim Meerschweinchen kann ich am Tag 29 nach der Konzeption erstmalig eine ringförmige Schicht von Myoblasten, die Myofilamente enthalten, nachweisen.

Von diesem Tag an kann ich die Wand des Dickdarmes des Meerschweinchenfeteten also in vier Schichten einteilen, da jetzt Adventitia, Tunica muscularis, Tunica submucosa und Tunica mucosa abgrenzbar sind. Am Tag 31 p.c. gelingt es mir, beim Meerschweinchen neben der Ring- auch eine kontinuierliche Längsmuskelschicht zu differenzieren. Zwischen diese beiden Elemente der Tunica muscularis sind Ganglien des Plexus myentericus eingebettet.

Plexus myentericus und Plexus submucosus

Bereits am Tag 27 p.c. kann ich erste Ganglien in der Wand des sich entwickelnden Dickdarmes darstellen.

Die Axone des Plexus myentericus besitzen keine Myelinscheide (YAMAMOTO 1960, SILVA et.al. 1968, EIDELMANN und LAGUNOFF 1972), sondern jeweils einige von ihnen sind in das Cytoplasma einer

Schwann'schen Zelle eingefaltet (HAGER und TAFURI 1959). Sobald die Nervenfasern sich fein zwischen die Muskelzellen verteilen (YAMAMOTO 1960), spreche ich mit BRETTSCHEIDER (1961) vom präsynaptischen Abschnitt. Dort falten sich jeweils einige Axone aus der Umhüllung durch die Schwann'sche Zelle aus, treiben kolbenförmig auf (PICK et al. 1967), und bilden mono- oder multiterminale Synapsen (BRETTSCHEIDER 1961).

Im Plexus submucosus, in dessen flachen Ganglia die Zellen lediglich eine Lage bilden (Hill 1927), falten sich ebenfalls einige Axone in das Cytoplasma einer Schwann'schen Zelle ein. Er bildet größere Faserbündel, die neben Schwann'schen auch Ganglienzellen enthalten. In ihnen sind die Axone außerordentlich dicht gepackt. Die Lamina muscularis mucosae wird von feinen Nervenfasern innerviert, aus denen sich einzelne Axone ausfalten, um dann "Synapsen auf Distanz" zu bilden (HONJIN et al. 1965). Andere Axone ziehen in die Lamina propria mucosae und nähern sich dort "interstitial cells" (HONJIN et al. 1965), die KOMURO (1982) als Fibrozyten identifiziert.

Auch gefäßbegleitend finde ich einige Axone, die in der Regel adrenergen Charakter besitzen (SILVA et al. 1968). Wie HAMPTON (1960), PICK et al. (1967), SILVA et al. (1968) und NEUBART (1983) kann ich keine Axonen im Epithel beobachten.

Differenzierungsrichtung

Nach den Beschreibungen von FISCHER (1929), PATZELT (1931) und HELANDER (1973) laufen die Entwicklungsprozesse im Duodenum eher ab als im Colon. Die Frage, ob innerhalb des Colon ebenfalls zeitliche Verschiebungen der Entwicklung auftreten, wird von den Autoren unterschiedlich beantwortet.

Beim Meerschweinchen scheinen die Einzelcilien von caudal nach cranial vorzurücken, da ihre größte Häufigkeit auf dem Epithel des distalen Colon vier Tage früher zu beobachten ist als auf dem des proximalen Colon. Auch verschwinden diese Cilien vom Epithel des Colon descendens drei Tage eher als von dem des Colon ascendens.

Sehr deutlich wird diese Richtung der Differenzierung bei der

Ausbildung der *Lamina muscularis mucosae*. Kontinuierlich durch alle Segmente entwickelt sich die Schleimhautmuskelschicht vom Rektum zum proximalen Colon ascendens mit einer Verzögerung von 8 Tagen.

Auch der Rückgang der Zotten des Dickdarmes vollzieht sich im distalen Colon 5 Tage früher als im proximalen.

Eine Ausnahme stellen die Verhältnisse im Graben des proximalen Colon ascendens dar; diese lokal alterne Entwicklung verändert aber nicht die Gültigkeit der oben gemachten Aussagen.

In Einklang mit meinen Ergebnissen stehen die Befunde von KEIBEL und MALL (1911), die eine caudocraniale Entwicklung der Ringmuskulatur des Colon beim menschlichen Feten beobachteten.

Demgegenüber beschreiben BIEN (1911), LEV und ORLIC (1974), STARK (1975) und NEUBART (1983) sowie LACROIX et al. (1984) im menschlichen Colon einen Entwicklungsgradienten von cranial nach caudal. Bei Mensch, Ratte, Kaninchen und Meerschweinchen bestehen im reifen Darm Unterschiede zwischen proximalem und distalem Colon (SNIPES 1982). Dieser Autor beobachtet einen kontinuierlichen Abfall der Resorptionskapazität vom Anfang bis zum Ende des Colon. Die vakuolenreichen Zellen des Colon descendens beim Meerschweinchen gleichen ebensowenig wie bei der Maus (CORRIVEAU und HUGON 1973, CORRIVEAU et al. 1974) denen des Colon ascendens. So ist das Colon als morphologische Einheit weder in der Entwicklung noch im reifen Zustand als ein einheitliches Organ anzusehen, sondern als ein Darmabschnitt, in dessen Verlauf die Epithelzellen in ihrer Morphologie sowie in ihrer Funktion den unterschiedlichen Aufgaben, die der Organismus an sie stellt, angepaßt sind.

In dieser Untersuchung über die Entwicklung des Meerschweinchen-dickdarms bleiben einige Fragen unbeantwortet. Wann und auf welche Weise Axone und Gefäße erstmals in das Colon einsproßen, kann nur an Präparaten von sehr jungen Embryonen untersucht werden, deren Fixierung und Präparation für die Elektronenmikroskopie nicht möglich war.

Auch bleibt eine Beurteilung der möglichen Verwandtschaft einzelner Epithelzelltypen histochemischen Untersuchungen vorbehalten.

Die Frage nach der Ursache und der Bedeutung des Grabens im Epithel des proximalen Colon ascendens muß in dieser Studie leider unbeantwortet bleiben.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung des Dickdarmes wurde an Embryonen und Feten des Meerschweinchens histologisch und ultrastrukturell vom Tag 18 p.c. bis zum Tag 2 p.p. untersucht.

In der embryonalen Entwicklungsphase bis zum Tag 29 p.c. besteht das mehrreihige Epithel des Dickdarmes aus undifferenzierten Zellen. Nach einer intensiven Zellproliferation ist das Lumen am Tag 27 p.c. fast vollständig verschlossen. Bereits am Tag 28 p.c. weitet es sich wieder.

Am Tag 29 p.c. kann ich in der Tunica muscularis erstmals Myofilamente nachweisen.

Ab dem Tag 30 p.c. formt die Tunica mucosa Längsfalten, die sich bis zum Tag 39 p.c. zu Zotten segmentiert haben. Diese Zotten besitzen in 4/5 ihrer Länge keinen bindegewebigen Kern und zerfallen gegen Ende der Trächtigkeit wieder; zum Zeitpunkt der Geburt weist die Schleimhaut keine Zotten mehr auf.

Einzelcilien beobachte ich auf dem Epithel von Tag 30–47 p.c.. Erste differenzierte Epithelzellen erscheinen am Tag 39 p.c. im Colon descendens. Neben Becherzellen, Enterozyten und endokrinen Zellen entwickelt das Epithel vakuolenreiche Zellen sowie multivesicular cells.

Im proximalen Colon ascendens formt die Schleimhaut von Tag 33–40 p.c. nächst dem mesenterialen Ansatz einen Graben. Die hochprismatischen Zellen, die diesen Graben bilden, differenzieren eher als die übrigen Zellen des Colon. Bereits am Tag 35 p.c. treten in diesem Graben endokrine und Becherzellen auf.

Vom Tag 44–55 p.c. entwickelt sich die Lamina muscularis mucosae von caudal nach cranial; die Ausbildung der Einzelcilien und das Erscheinen der Becherzellen verläuft ebenso in dieser Richtung wie die Rückbildung der Schleimhautzotten. Am Tag 65 p.c. sind die Zotten aus dem Dickdarm verschwunden und dieser gleicht dem eines adulten Tieres.

SUMMARY

The development of the colon has been examined histologically and ultrastructurally in embryos and fetuses of guinea pigs from the day 18 p.c. to the day 2 p.p..

In the embryonic stage the stratified epithelium of the colon is built by undifferentiated cells. After an intensive cell proliferation the lumen is almost obliterated on the day 27 p.c.. One day later it is widening again.

I can demonstrate first myofilaments in the cells of the Tunica muscularis at the day 29 p.c..

The Tunica mucosa forms longitudinal folds, beginning at the day 30 p.c.; these folds are dividing into villi until the day 39 p.c.. 4/5 of the long axis of the villi do not contain a mesenchymal core.

Single cilia appear on the epithelium from day 30 until day 47 p.c.. Differentiated epithelial cells first arise at the day 39 p.c.. The epithelium develops goblet cells, enterocytes and endocrine cells besides vacuolated and multivesicular cells.

In the proximal colon ascendens the mucosa forms a ditch close to the mesenterial joint from the day 33 until the day 40 p.c.. The prismatic cells which form the walls of the ditch differentiate sooner as the epithelial cells of other areas. In the ditch endocrine and goblet cells already appear at the day 35 p.c..

From the day 44 p.c. to the day 55 p.c. the lamina muscularis mucosae develops in a caudo-cranial direction.

The development of the single cilia and the first appearance of goblet cells runs this direction too just as the disintegration of the villi.

Until the day 65 p.c. the villi disappear and the colon resembles an adult one.

SCHRIFTTUM

- ALTMANN, G. G.: Morphological observations on mucus-secreting non-goblet cells in the deep crypts of rat ascending colon. *Am. J. Anat.* 167 (1983) 95-117
- ANDERS, H. E.: Die Genese der angeborenen Stenosen und Atresien des menschlichen Darmkanals im Lichte der vergleichenden Entwicklungsgeschichte. *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.* 26 (1925) 343-462
- ANDREW, A.: A study of the developmental relationship between enterochromaffin cells and the neural crest. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 11 (1963) 307-324
- AUERSPERG, N.: Microfilaments in epithelial morphogenesis. *J. Cell Biol.* 52 (1972) 206-211
- BEHNKE, O., MOE, H.: An electron microscopic study of mature and differentiating Paneth cells in the rat, especially of their endoplasmic reticulum and lysosomes. *J. Cell Biol.* 22 (1964) 633-652
- BELL, L., WILLIAMS, L.: A scanning and transmission electron microscope study of the morphogenesis of human colonic villi. *Anat. Embryol.* 165 (1982) 437-455
- BIEN, G.: Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Dickdarmschleimhaut. *Zbl. Physiol.* (1911) 1006-1008.
- LE BODIC, L., LE BODIC, M.-F., LEFRANC, G., PRADAL, G., HELAS, H., HAMZA, H., MUSSINI-MONTEPELLIER, J.: Les cellules endocrines du colon chez l'homme. Etude en microscopie photonique et électronique. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.* 65 (1976) 379-389
- BRACKETT, K. A., TOWNSEND, S. T.: Organogenesis of the colon in rats. *J. Morphol.* 163 (1980) 191-201

- BRETTSCHNEIDER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Innervation der glatten Muskulatur des Darmes. Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 68 (1961) 333- 360
- BUCHAN, A. M. J., POLAK, J. M.: The classification of the human gastroenteropancreatic endocrine cells. Invest. Cell Path. 3 (1980) 51-71
- BURGESS, D. R.: Morphogenesis of intestinal villi II. Mechanisms of formation of previllous ridges. J. Embryol. Exp. Morphol. 6 (1975) 723-740
- CHANG, W. W. L., LEBLOND C. P.: Renewal of the epithelium in the descending colon of the mouse mouse. I: Presence of three cell populations: vacuolated- columnar, mucous and argentaffin. Am. J. Anat. 131 (1971) 73-120
- COLE, J. W., MCKALEN, A.: Argentaffin cells in the intestinal epithelium of human embryos. Nature 193 (1962) 198
- CORRIVEAU, M., HUGON, J. S.: Morphological and cytochemical differences along the colonic mucosa. (Mouse). Anat. Rec. 175 (1973) 297
- CORRIVEAU, M., DEVROEDE, G., Hugon, J. S.: Ultrastructural differences along the colonic mucosa of the mouse. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 144 (1974) 75-83
- COULOMBRE, A. J., COULOMBRE, J. L.: Intestinal development. I. Morphogenesis of the villi and musculature. J. Embryol. Exp. Morphol. 6 (1958) 403-411
- CREAMER, B.: Paneth cell function. Lancet 5 (1967) 314-316
- CRISTINA, M. L., LEHY, T., VOILLEMOT, N., ARHAN, P., PELLERIN, D., BONFILS, S.: Endocrine cells of the colon in Hirschsprungs and control children. Virchows Arch. A 377 (1978a) 287-300

- CRISTINA; M. L., LEHY, T., ZEITOUN, P., DUFOUGERAY, F.: Fine structural classification and comparative distribution of endocrine cells in normal human large intestine. *Gastroenterology* 75 (1978b) 20-28
- DONNELLAN, W.: The structure of the colonic mucosa. The epithelium and subepithelial reticulohistiocytic complex. *Gastroenterology* 49 (1965) 496-514
- EASTWOOD, G. L., TRIER, J. S.: Epithelial cell proliferation during organogenesis of rat colon. *Anat. Rec.* 179 (1974) 303-310
- EIDELMAN, S., LAGUNOFF, D.: The morphology of the normal human rectal biopsy. *Hum. Pathol.* Vol 3 (1972) 389-401
- FERREIRA, M. N.: Argentaffin and other endocrine cells of the small intestine in the adult mouse. I: Ultrastructure and classification. *Am. J. Anat.* 131 (1971) 315-330
- FISCHEL, A.: *Lehrbuch der Entwicklung des Menschen*. Verlag J. Springer, Wien u. Berlin 1929.
- FLOREY, H. W.: Electron microscopic observations on goblet cells of the rat's colon. *Q. J. Exp. Physiol.* 45 (1960) 329-336
- FORSSMANN, W. G., ORCI, L., PICTET, R., RENOLD, A. E., ROUILLER, C.: The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat. *J. Cell Biol.* 40 (1969) 692-715
- FREEMAN, J. A.: Goblet cell fine structure. *Anat. Rec.* 154 (1966) 121-147
- FRIEDMANN, I.: Ein Beitrag zur Kenntnis der basalgekörnnten gelben Zellen des Darmtraktes beim Menschen. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 36 (1934) 99-136
- GARBARSCH, C., BÖLOW, F. A. von: Histochemical and electron microscopical studies on the epithelium of the fetal colon with special

reference to the occurrence of lipids. *Histochemistry* 20 (1969) 201-210

GRABITZ, K.: Die Ultrastruktur des Epithels menschlicher Corpora ventriculi während der Ontogenese. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 90 (1976) 577-609

GRABITZ, K., HERBST, R., KOBER, H. J., MULTIER-LAJOUS, A.-M.: Zelldifferenzierung im menschlichen Magenepithel. *Beitr. Elektronenmikroskop. Direktabb. Oberfl.* 10 (1977) 539-544

GREY, R.D.: Scanning electron microscopy of the duodenal epithelium of the developing chick. *J. Embryol. Exp. Morph.* 137 (1972) 193-214

HAGE, E.: Histochemistry and fine structure of endocrine cells in foetal lungs of the rabbit, mouse and guinea-pig. *Cell Tissue Res.* 149 (1974) 513-524

HAGER, H., TAFURI, W. L.: Elektronenoptische Untersuchung über die Feinstruktur des Plexus myentericus (Auerbach) im Colon des Meerschweinchens (*Cavia cobaya*). *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 199 (1959) 437-471

HALLY, A. D.: The fine structure of the Paneth cell (mice). *J. Anat.* 92 (1958) 268-277

HAMMOND, J. B., LADEUR, L.: Fibrillovesicular cells in the fundic glands of the canine stomach. Evidence for a new cell type. *Anat. Rec.* 161 (1968) 393-412

HAMPTON, J. C.: An electron microscopic study of mouse colon. *Dis. Colon Rectum* 3 (1960) 423-440

HAMPTON, J. C.: Further evidence for the presence of a Paneth cell progenitor in mouse intestine. *Cell Tissue Kinet.* 1 (1968) 309-317

- HAYWARD, A. F.: Changes in fine structure of developing intestinal epithelium associated with pinocytosis (rat). *J. Anat.* 102 (1967) 57-70
- HAYWARD, A. F., Johnston, H. S.: The fine structure of the epithelium of the colon in the mouse. *Scott. med. J.* 6 (1961) 416-425
- HELANDER, H. F.: Morphological studies on the development of the rat colonic mucosa. *Acta anat.* 85 (1973) 153-176
- HERBST, R., KOBER, H. J., MULTIER-LAJOUS, A.-M., STAUBACH, J.: Die Bedeutung der Einzelcilien bei der Differenzierung. *Beitr. Elektronenmikroskop. Direktabb. Oberfl.* 9 (1976) 635-646
- HERTZOG, A. J.: The Paneth cell: *Am. J. Pathol.* 13 (1937) 351-361
- HILL, C. J.: A Contribution on our knowledge of the enteric plexuses. *Philos. Trans. R. Soc. London B* 215 (1927) 355-387
- HOLLMANN, K. H.: The fine structure of the goblet cells in the rat intestine. *Am. New York Acad. Sci.* 106 (1963) 545-555
- HOLLMANN, K. H.: Über den Feinbau des Rektumepithels. *Z. Zellforsch.* 68 (1965) 502-542
- HONJIN, R., TAKAHASHI, A., TASAKI, Y.: Electron microscopic studies of nerve endings in the mucous membrane of the human intestine. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 40 (1965) 409-427
- HUGON, J. S., MAESTRACCI, D.: Stimulation of glucose-6-phosphatase activity in the mucosal cells of the mouse intestine. *J. Histochem. Cytochem.* 21 (1973) 426-440
- ISOMÄKI, A. M.: A new cell type (tuft cell) in the gastro-intestinal mucosa of the rat. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A/73 Suppl. No. 240* (1973) 1-36

- JÄRVI, O. H., KEYRILÄINEN, O.: On the cellular structures of the epithelial invasions in the glandular stomach of mice caused by intramural application of 20 methychalanthrene. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Suppl. No. 111* (1955) 72-97
- JOHNSON, F. P.: The development of the mucous membrane of the large intestine and vermiform process in the human embryo. *Am. J. Anat.* 14 (1913) 187-233
- JOHNSON, F. R., YOUNG, B. A.: Undifferentiated cells in gastric mucosa. *J. Anat.* 102 (1968) 541-551
- KATAOKA, K.: Electron microscopic observations on cell proliferation and differentiation in the gastric mucosa of the mouse. *Arch. Histol. Jpn.* 32 (1970) 251-273
- KAUKO, I.: Über das Vorkommen von Becherzellen im Darmkanal einiger Nagetiere. *Ann. Acad. Sci. Fenn. A* 27 (1928) 1-56
- KEIBEL, F., MALL, F. P.: *Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen.* Verlag von S. Hirzel, Leipzig, Bd. 2 (1911)
- KOBER, H. J.: Über die Ultrastruktur des Rattenoesophagusepithels während der Ontogenese. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 89 (1975) 563- 586
- KOBER, H. J., HERBST, R.: Die lumenseitige Oberfläche des Rattenoesophagus während der Ontogenese. *Z. Mikrosk. Anat. Forschung* 89 (1975) 702-714
- KOBER, H. J., SCHALLER, G., HERBST, R., GRABITZ, K., MULTIER-LAJOUS, A.-M.: Zelldifferenzierung an der Lumenseite des menschlichen Oesophagus. *Beitr. Elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl.* 10 (1977) 509-516
- KOLODEJ, P., YAKIMETS, W.: Topography of the human colonic lamina propria. *J. Electron Microsc.* 30 (1981) 334-335

- KOMURO, T.: The intestinal cells in the colon of the rabbit. *Cell Tissue Res.* 222 (1982) 41-51
- KOVALCHUK, V. K.: The ultrastructure of brush border cells in the intestine of nine to ten week old human embryos. *Arch. Anat. Histol. Embryol.* 67 (1974) 74-77
- KREUTER, E.: Die angeborenen Verengungen und Verschlüßungen des Darmkanals im Lichte der Entwicklungsgeschichte. *Habil. Schrift, Erlangen*, (1905)
- KULL, H.: Die chromaffinen Zellen des Verdauungstraktes. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 12 (1925) 163-203
- KULTSCHITZKY, N.: Zur Frage über den Bau des Darmkanals. *Arch. Mikr. Anat.* 49 (1897) 7-35
- LACROIX, B., KEDINGER, M., SIMON-ASSMANN, P., ROUSSET, M., ZWEIBAUM, A., HAFFEN, K.: Developmental pattern of brush border enzymes in the human fetal colon. Correlation with some morphogenetic events. *Early Hum. Dev.* 9 (1984) 95-103
- LAJOUS, A.-M., HEINE, M., HERBST, R., GROSSE-SIESTRUP, C.: Die Entwicklung der Lungenepithelien beim Meerschweinchen. *Beitr. Elektronenmikroskop. Direktabb. Oberfl.* 14 (1981) 513-522
- LANE, N., CARO, L., OTERO-VILAR, D., GODMAN, G. C.: On the site of sulfation in colonic goblet cells. *J. Cell Biol.* 21 (1964) 339-351
- LEBLOND, C. P.: The life history of cells in renewing systems. *Am. J. Anat.* 160 (1980) 114-158
- LEFRANC, P., BARRIERE, Y. T., CHUNG, Q., PRADAL, C.: Quantitative autoradiography, electron microscopy and granulometry of endocrine cells in rabbit colon. *Am. J. Anat.* 164 (1982) 353-361

- LEHY, T., CRISTINA, M. L.: Ontogeny and distribution of certain endocrine cells in the human fetal large intestine. Histochemical and immunocytochemical studies. *Cell Tissue Res.* 203 (1979) 415-426
- LEV, R., ORLIC, D.: Histochemical and radioautographic studies of normal human fetal colon. *Histochemistry* 39 (1974) 301-311
- LEV, R., WEISBERG, H.: Human foetal epithelial glycogen: a histochemical and electron microscopic study. *J. Anat.* 105 (1969) 337-349
- LINSS, W., GEYER, G.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Panethschen Zellen im Jejunum der Maus mit besonderer Berücksichtigung der Granula. *Anat. Anz.* 117 (1965) 138-153
- LORENZSONN, V., TRIER, J. S.: The fine structure of human rectal mucosa: The epithelial lining of the base of the crypt. *Gastroenterology* 55 (1968) 88-101
- LUCIANO, L., REALE, E., RUSKA, H.: Über eine "Chemorezeptive Sinneszelle" in der Trachea der Ratte. *Z. Zellforsch.* 85 (1968a) 350-375
- LUCIANO, L., REALE, E., RUSKA, H.: Über eine glycogenhaltige Bürstenzelle im Rektum der Ratte. *Z. Zellforsch.* 91 (1968b) 198-201
- LUCIANO, L., REALE, E., RUSKA, H.: Bürstenzellen im alveolaren Epithel der Rattenlunge. *Z. Zellforsch.* 95 (1969) 198-201
- MARTIN, B. F.: The goblet cell pattern in the large intestine. *Anat. Rec.* 140 (1961) 1-45
- MATHAN, M., HERMOS, J. A., TRIER, J. u.: Structural features of the epitheliomesenchymal interface of rat duodenal mucosa during development. *J. Cell Biol.* 52 (1972) 577-588

- MATHAN, M., MOXEY, P. C., TRIER, J. S.: Morphogenesis of fetal rat duodenal villi. *Am. J. Anat.* 146 (1976) 73-92
- McLOUGHLIN, C. B.: The importance of mesenchymal factors in the differentiation of chick epidermis. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 9 (1961) 355-409
- MICHAELS, J. E.: Glycoprotein containing vesicles in the surface epithelial cells of ascending colon in rat. *Anat. Rec.* 188 (1977) 525-533
- MILLIKIN, P. D.: Eosinophilic argentaffin cells in the human appendix. *Arch. Pathol.* 98 (1974) 393-395
- MOXEY, P. C., TRIER, J. S.: Specialized cell types in the human fetal small intestine. *Anat. Rec.* 191 (1978) 269-286
- MUKHERJEE, T. M., WILLIAMS, A. W.: A comparative study of the ultrastructure of microvilli in the small and large intestine of mice. *J. Cell Biol.* 34 (1967) 447-461
- MUNGER, B. L.: A light- and electron microscopic study of cellular differentiation in the pancreatic islets of mouse. *Am. J. Anat.* 103 (1958) 275-311
- NABEYAMA, A.: Presence of cells combining features of two different cell types in the epithelium of the mouse colon. *Proc. Canad. Fed. Biol. Soc.* 15 (1972) 644
- NABEYAMA, A., LEBLOND, C. P.: "Caveolated cells" characterized by deep surface invagination and abundant filaments in mouse gastrointestinal epithelia. *Am. J. Anat.* 140 (1974) 147-166
- NEUBART, C.: Die Ultrastruktur des menschlichen Colon während der Ontogenese. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 97 (1983) 279-308
- NEUTRA, A., LEBLOND, C. P.: Synthesis of the carbohydrate of mucus in the

Golgi complex as shown by electron microscopy and radioautography of goblet cells from rats injected with glucose-H³. *J. Cell Biol.* 30 (1966) 119-136

ONO, K.: Ultrastructure of the surface principal cells of the large intestine in postnatal developing rats. *Anat. Embryol.* 149 (1976) 155-171

OTTO, H. F.: Zur funktionellen Bedeutung der intestinalen Paneth-Zellen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 98 (1973) 220-226

PATZELT, V.: Die feinere Ausbildung des menschlichen Darmes von der fünften Woche bis zur Geburt. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 27 (1931) 269-518

PEARSE, A. G. E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD-series and the embryologic, physiologic and pathologic implications on the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 17 (1969) 303-313

PENTTILÄ, A.: Embryological aspects of the relationship of 5-hydroxytryptamine to enterochromaffin cells. *Ann. Med. exp. Fem.* 46 (1968a) 457-465

PENTTILÄ, A.: Enterochromaffin cells in the chicken duodenum during prenatal development. *Z. Zellforsch.* 91 (1968b) 380-390

PENTTILÄ, A., LEMPINEN, M.: Enterochromaffin cells and 5-hydroxytryptamine in the human intestinal tract. *Gastroenterology* 54 (1968) 375-381

PERNKOPF, E.: Die Entwicklung der Form des Magen-Darm-Kanals beim Menschen. 2. Teil, 3. Abschnitt: Die weitere Ausbildung des Enddarmes, insbesondere des Blinddarmes und der Kolonteile. *Zeitschrift für die gesamte Anatomie* 85 (1927) 1-130

PICK, J., DE LEMOS, C., CIANELLA, A.: Fine structure of nerve terminals in

the human gut. *Anat. Rec.* 159 (1967) 131-146

PITTMANN, F., PITTMANN, J. C.: An electron microscopic study of the epithelium of normal sigmoid colonic mucosa. *Gut* 7 (1966) 644-661

POTTER, G. D., SCHMIDT, K. L., LESTER, R.: Glucose absorption by in vitro perfused colon of the fetal rat. *Am. J. Physiol.* 245 (1983) 425-430

RASH, J. E., SHAY, J. W., BIESELE, J. J.: Cilia in cardiac differentiation. *J. Ultrastruct. Res.* 29 (1969) 470-484

RIFAAT, M. K., ISERI, O. A., GOTTLIEB, L. S.: An ultrastructural study of the "extraneous coat" of human colonic mucosa. *Gastroenterology* 48 (1965) 593-601

ROBERTIS, E. DE: Morphogenesis of the retinal rods. An electron microscope study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 2 (1956) 209-217

SCHALLER, G.: Die Lumenseite des menschlichen Oesophagus während der Ontogenese. *Z. Mikroskop. Anat. Forsch.* 92 (1978) 675-699

SCHIRMANN, D.: Über die Rückbildung der Dickdarmzotten des Meerschweinchens. *Verhandl. Phys. Med. Ges. Würzb. N.F.* 32 (1898) 1-10

SCHOFIELD, G. C.: The argentaffine and mucous cells of the human intestine. *Acta Anat.* 18 (1953) 256-272

SCHOFIELD, G. C.: Columnar cells with secretory granules in the large intestine of the macaque. *J. Anat.* 106 (1970) 1-14

SCHOFIELD, G. C., ATKINS, A. M.: Secretory immunoglobulin in columnar epithelial cells of the large intestine. *J. Anat.* 107 (1970) 491-504

SCHOFIELD, G. C., SILVA, D. G.: The fine structure of enterchromaffin

cells in the mouse colon. J. Anat. 103 (1968) 1-13

SHAMSUDDIN, A. M., TRUMP, B. F.: Colon epithelium: 1. Light microscopic, histochemical and ultrastructural features of normal colon epithelium of male Fischer 344 rats. JNCL 66 (1981) 375-379

SHAMSUDDIN, A. M.: Human large intestinal epithelium: Light microscopy, histochemistry, ultrastructure. Hum. Pathol. 13 (1982) 790-803

SILVA, D. G.: The fine structure of multivesicular cells with large microvilli in the epithelium of the mouse colon. J. Ultrastruct. Res. 16 (1966) 693-705

SILVA, D. G., FARRELL, K. E., SMITH, G. C.: Ultrastructural and histochemical studies on the innervation of the mucous membrane of the mouse colon. Anat. Rec. 162 (1968) 157-176

SINGH, I.: The prenatal development of enterochromaffin cells in the human gastro-intestinal tract. J. Anat. 97 (1963) 377-387

SNIPES, R. L.: Structural and functional differences in various divisions of the rabbit colon. Cell Tissue Res. 225 (1982) 331-346

SOROKIN, S. P.: Centrioles and formatin of rudimentary cilia by fibroblast and smooth muscle cells. J. Cell Biol. 15 (1962) 363-377

SOROKIN, S. P.: Reconstruction of centriole formation and ciliogenesis in mammalian lungs. J. Cell Sci. 3 (1968) 207-230

SPICER, S. S.: A comparative study of the histochemical properties of rodent acid mucopolysaccharid. J. Histochem. Cytochem. 8 (1960) 18-35

SPICER, S. S.: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. J. Histochem. Cytochem. 13 (1965) 211-234

- SPICER, S. S., STALEY, M. W., WETZEL, M. G., WETZEL, B. K.: Acid mucosubstances and basic protein in mouse Paneth cells. *J. Histochem. Cytochem.* 15 (1967) 225-242
- STARCK, D.: *Embryologie*. Georg Thieme Verlag 3. Auflage Stuttgart 1975
- TANDLER, J.: Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Duodenums in frühen Embryonalstadien. *Gegenbaurs Morph. Jb.* 29 (1902) 187-216
- TONER, P. G., FERGUSON, A.: Intraepithelial cells in the human intestinal mucosa. *J. Ultrastruct. Res.* 34 (1971) 329-344
- VARKONYI, T., GERGELY, G., VARRO, V.: The ultrastructure of the small intestinal mucosa in the developing human fetus. *Scand. J. Gastroenterol.* 9 (1974) 495-500
- WATERMANN, R. E., MELLER, S. M.: Nasal pit formation in the hamster: a transmission and scanning electron microscopic study. *Dev. Biol.* 34 (1973) 255-266
- WATERMANN, R. E., ROSS, L. M., MELLER, S. M.: Alterations in the epithelial surface of A/Jax mouse palatal shelves prior to and during palatal fusion: a scanning electron microscopic study. *Anat. Rec.* 176 (1973) 361-376
- WETZEL, M. G., WETZEL, B. K., SPICER, S. S.: Ultrastructural localisation of acid mucosubstances in the mouse colon with iron-containing stains. *J. Cell Biol.* 30 (1966) 299-315
- WETZSTEIN, R., DOERFLER, W.: Elektronenmikroskopie enterochromaffiner Zellen. (Duodenum Meerschweinchen). *Anat. Anz.* 111 (1963) 113-120
- WETZSTEIN, R., DOERFLER, W., SCHWINK, A.: Die Feinstruktur der enterochromaffinen Zellen und ihrer spezifischen Granula. *Protoplasma* 55 (1962) 303-312

- YAMAMOTO, T.: Electron microscope investigation on the relationship between the smooth muscle cell of the processus vermiformis and the autonomic peripheral nerves. Acta Neuroveg. 21 (1960) 406-425
- YANASE, Y.: Beiträge zur Physiologie der peristaltischen Bewegungen des embryonalen Darmes. I. Archiv für die gesamte Physiologie 117 (1907) 345-383
- ZIMMERMANN, K. W.: Eine plastische Rekonstruktion des Hirnrohres von einem Mustelusembryo mit stark hervortretender Encephalomerie. Anat. Anz. 9 (1894) 244-245
- ZIMMERMANN, K. W.: Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. Mikr. Anat. 52 (1898) 552-706

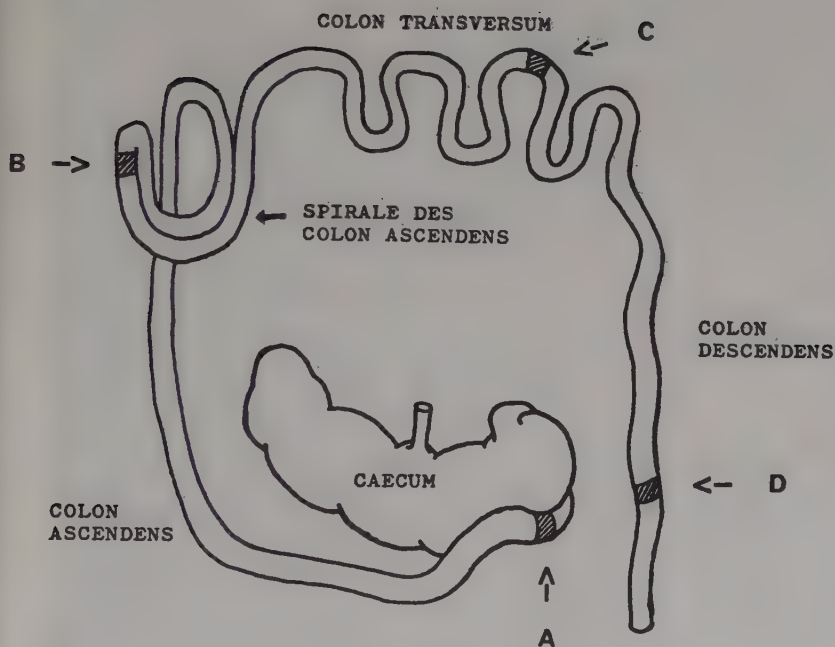


Abb. 1: Topographie des fetalen Meerschweinchencolon
Die Punkte A - D bezeichnen die Probenentnahmestellen

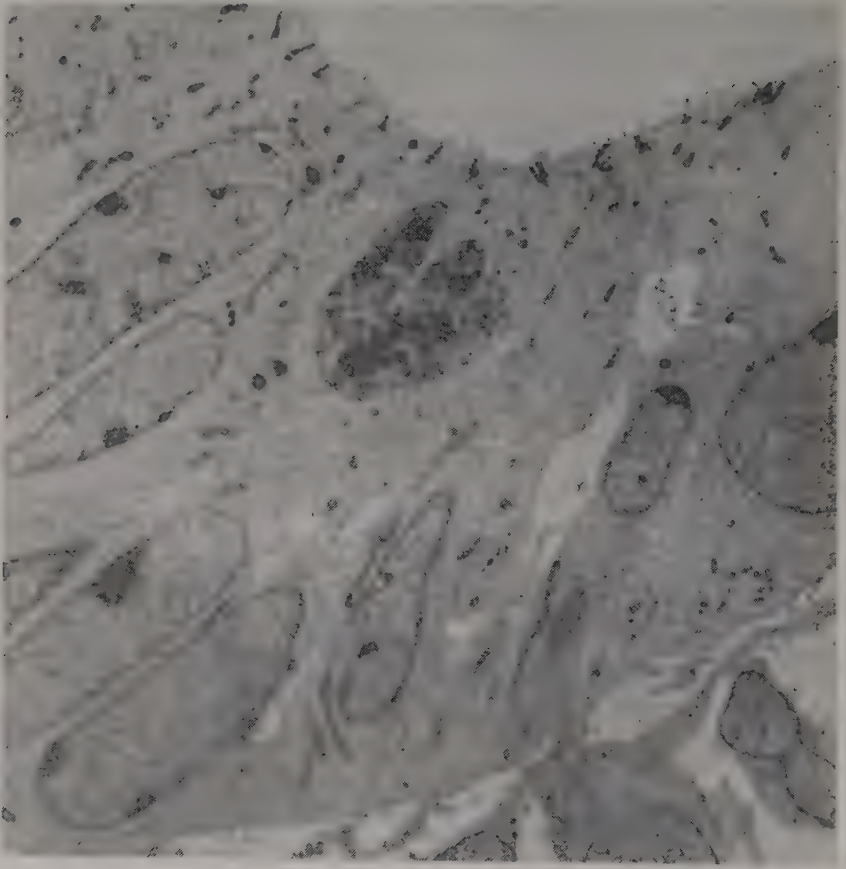


Abb. 2: Colon eines Meerschweinchenembryo am Tag 20 p.c.
Das mehrreihige Epithel besteht aus undifferen-
zierten Zellen
Vergr.: 1:5750

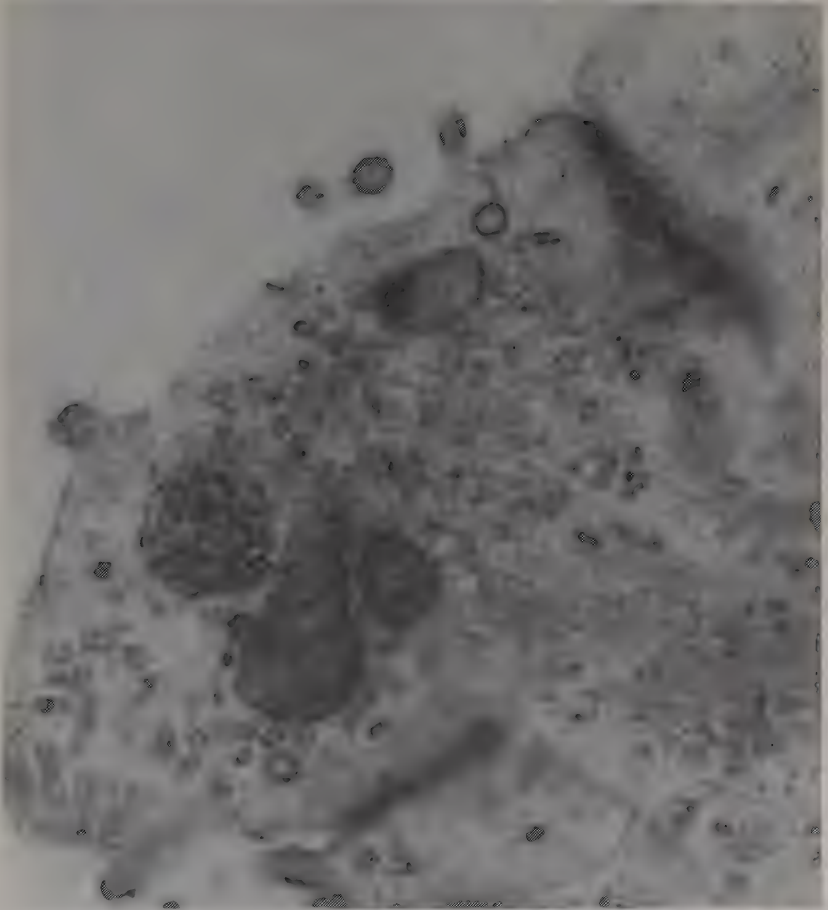


Abb. 3: Colon eines Meerschweinchenembryo am Tag 18 p.c.
In der Apex einer Epithelzelle zwischen Filamen-
ten kleine Vesikel und ein Multivesikularkörper
Vergr. 1.69300

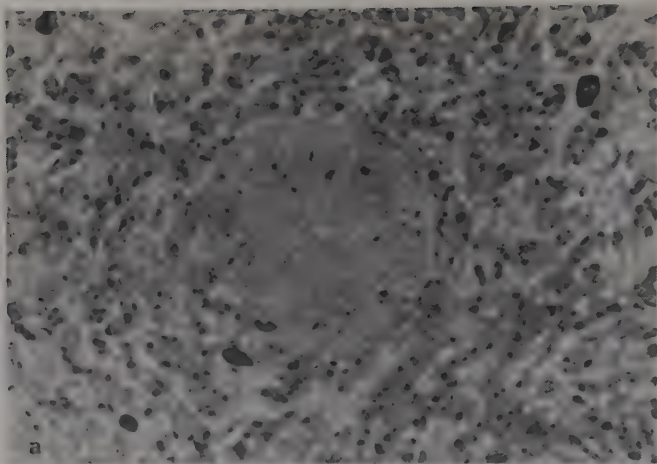


Abb. 4: Colon eines Meerschweinchenembryo am Tag 27 p.c.
a) Das Lumen des Colon hat sich stark verengt,
das umgebende Mesenchym verdichtet sich
Semidünnschnitt Vergr.: 1:800
b) In den Epithelzellen Glykogenfelder, zunehmende
Interdigitierungen der Zellmembranen
Vergr.: 1:7500

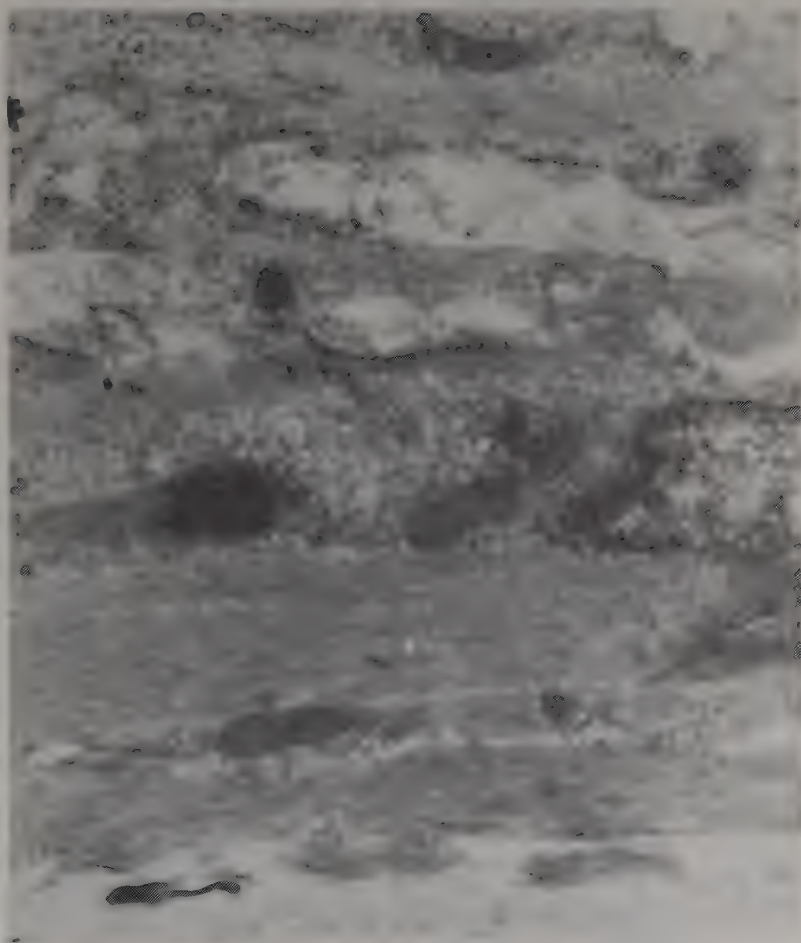


Abb. 5: Colon eines Meerschweinchenembryo am Tag 29 p.c.
Gruppen von Myofilamenten in Zellen der Tunica
muscularis
Vergr.: 1:27500

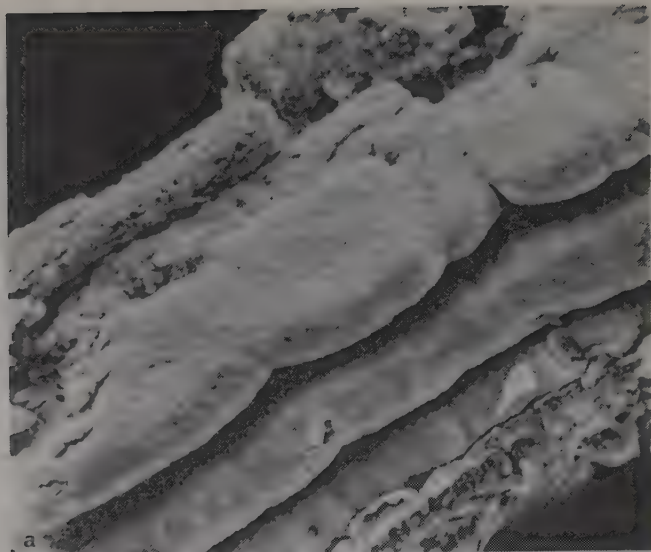


Abb. 6: Oberflächenrelief des fetalen Meerschweinencolon
 a) Am Tag 33 p.c. formt die Tunica mucosa im Colon transversum Längsfalten Vergr.: 1:328
 b) Im Colon ascendens beginnen sich die Längsfalten am Tag 39 p.c. zu segmentieren Vergr.: 1:328

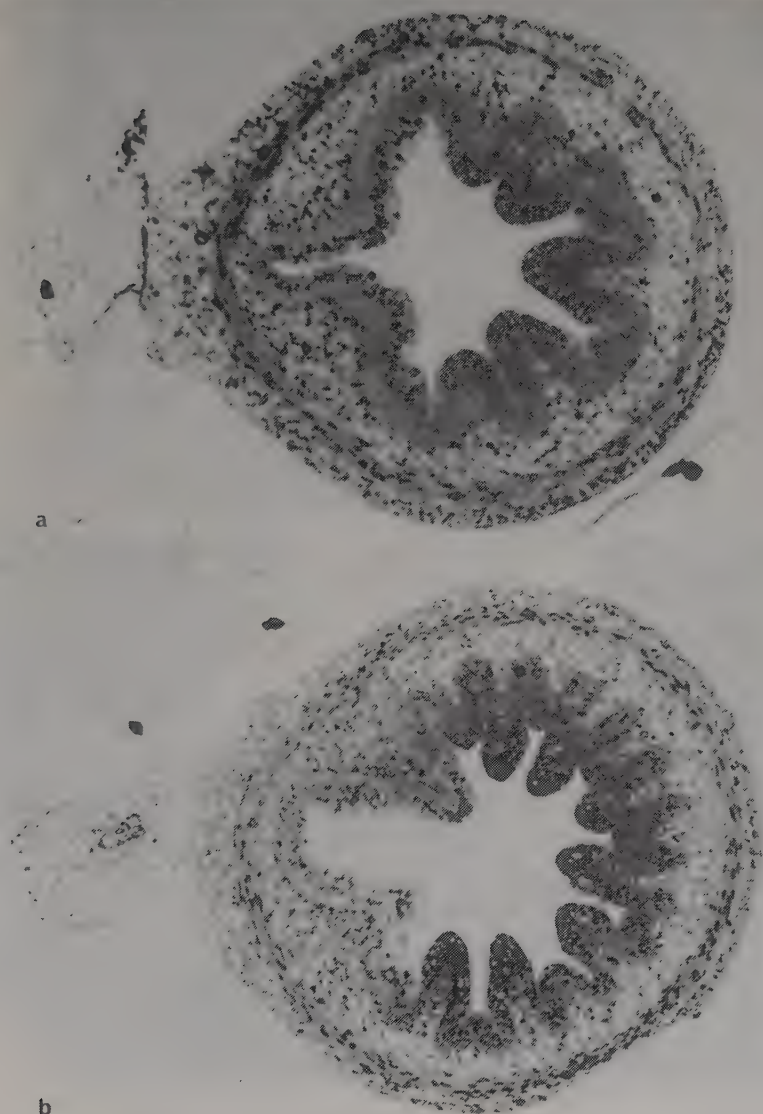


Abb. 7: Proximales Colon ascendens von Meerschweinchenfeten
 a) Am Tag 33 p.c. entstehen neben fünf kleineren Falten zwei größere, die zwischen sich eine tiefe Bucht einschließen Vergr.: 1:210
 b) Bis zum Tag 35 p.c. nimmt die Zahl der Falten zu, die Bucht verbreitert sich zum Graben Vergr.: 1:160

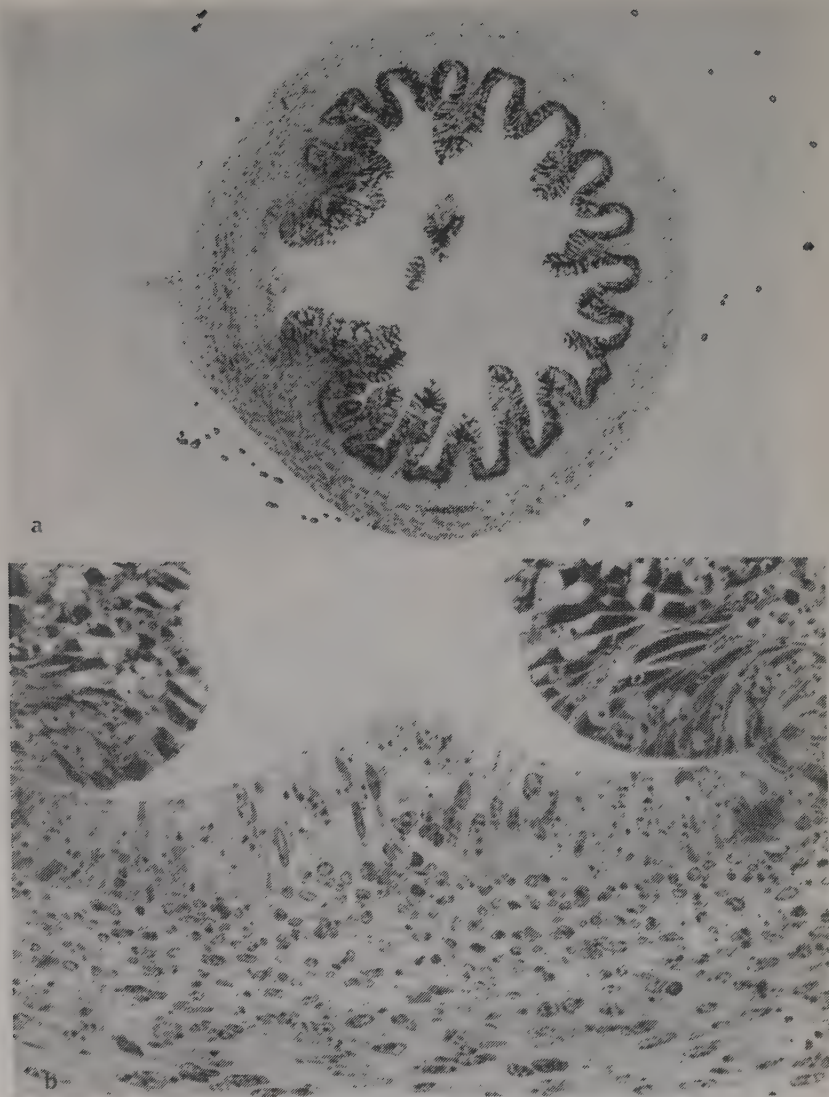


Abb. 8: Proximales Colon ascendens eines Meerschweinchenfeten
 a) Bis zum Tag 40 p.c. weitet sich der Graben nach lateral aus Vergr.: 1:93
 b) Ausschnitt aus "a"; die Epithelzellen enthalten wenig Glykogen Vergr.: 1:503

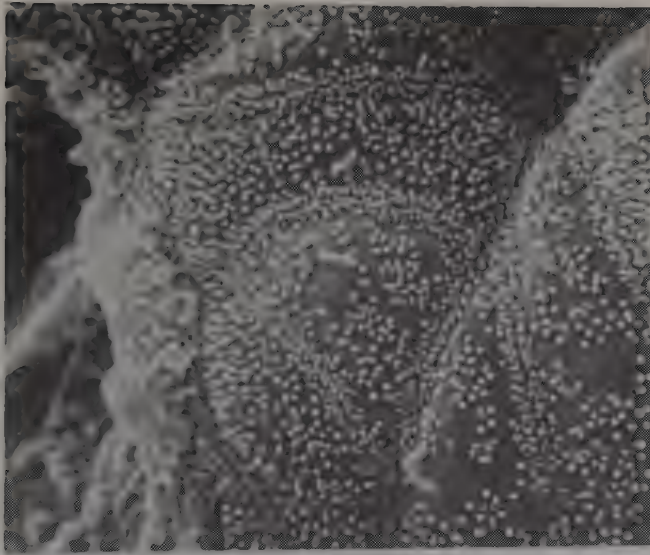


Abb. 9: Einzelcilien im Colon des fetalen Meerschweinchen
a) Am Tag 39 p.c. tragen im Colon ascendens viele Epithelzellen ein Einzelcilium Vergr.: 1:8220
b) Tag 33 p.c.: Auf einer Epithelzelle Mikrovilli mit extraneous coat und ein Einzelcilium Vergr.: 1:30000

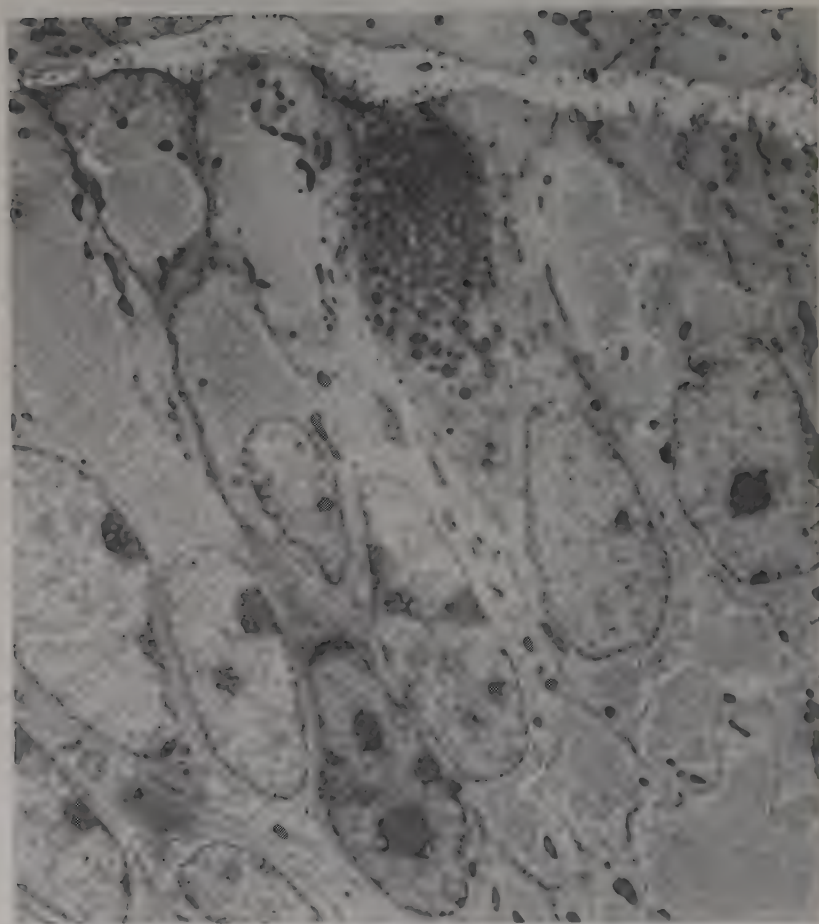


Abb. 10: Colon descendens eines Meerschweinchenfeten am Tag 39 p.c. Unreife Becherzelle zwischen undifferenzierten Zellen in der Wand einer Krypte
Vergr.: 1:5500



Abb. 11. Colon descendens eines Neurschweinchenfetus am Tag 42 p.c. Zwischen vakuolenreichen Zellen liegt eine Becherzelle am Grunde einer Krypte
Vergr.: 1:5500

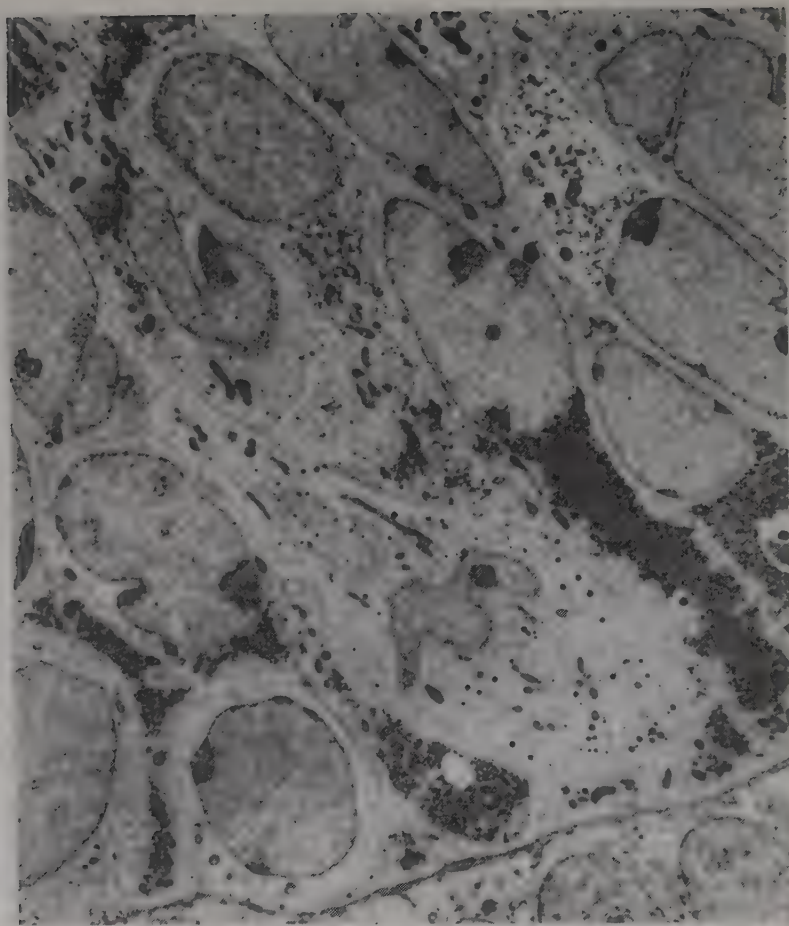


Abb. 12: Proximales Colon ascendens eines Meerschweinchen-
feten am Tag 35 p.c. Endokrine Zelle zwischen
undifferenzierten Zellen am Boden des Grabens
Vergr.: 1:5500

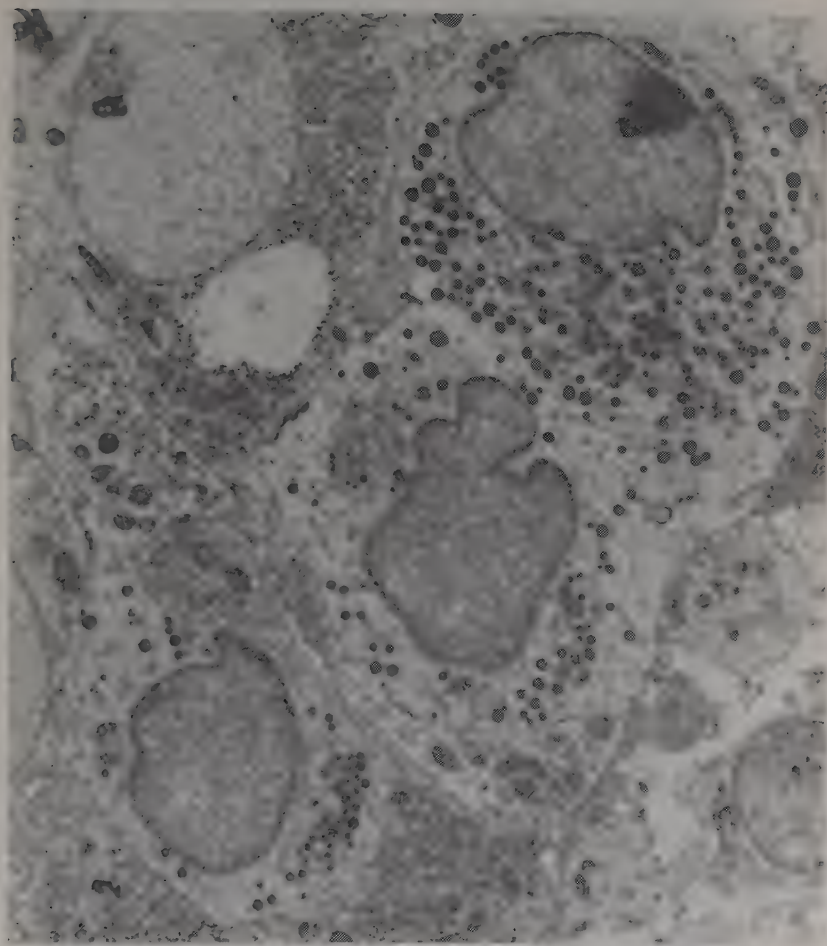


Abb. 13: Proximales Colon ascendens eines Meerschweinchen-
feten am Tag 40 p.c. Endokrine Zellen im Epithel
des Grabenbodens Vergr.: 1:8800

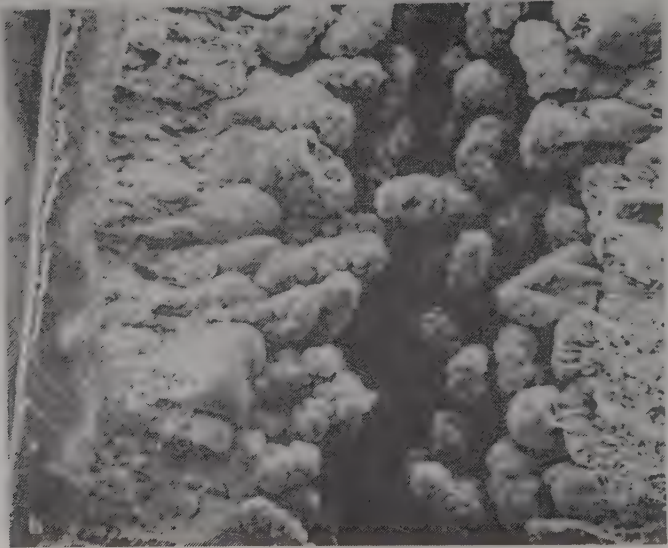
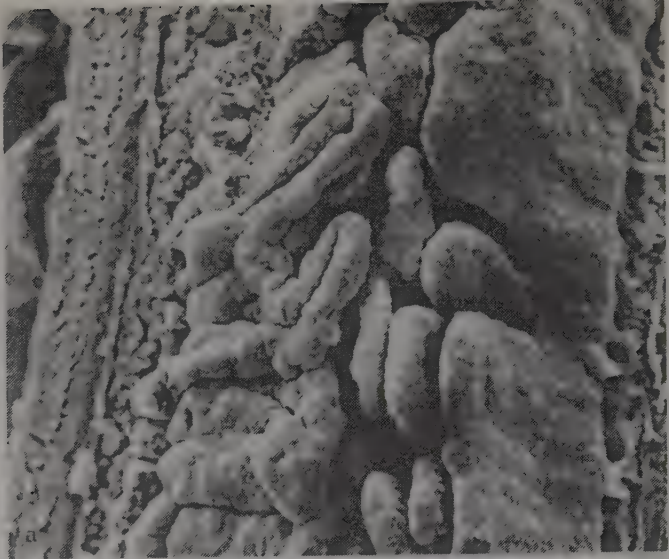


Abb. 14: Colon eines Meerschweinchenfeteten am Tag 50 p.c.
a) Zungenförmige Zotten ragen ins Lumen des Colon ascendens Vergr.: 1:162
b) Dagegen bildet die Schleimhaut des Colon descendens eine Vielzahl schlanker Zotten Vergr.: 1:162

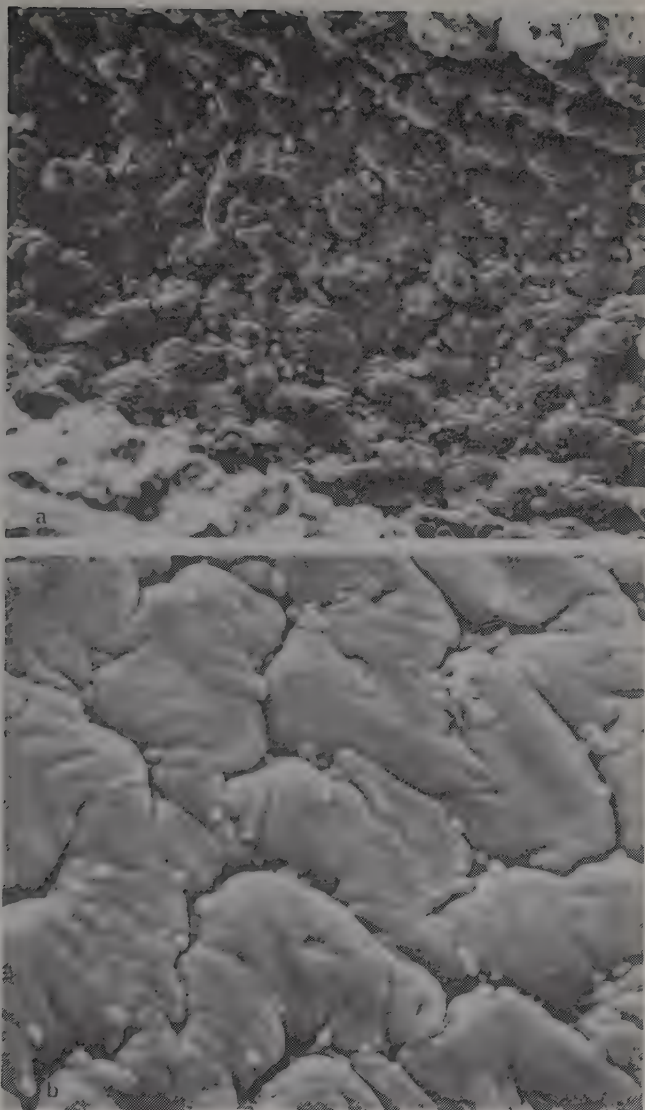


Abb. 15: a) Colon descendens eines Meerschweinchenfeteten am Tag 60 p.c. Die Zotten haben sich bis auf ein paar rudimentäre Zellen zurückgebildet Vergr.: 1:162
 b) Colon ascendens eines Meerschweinchens am Tag 2 p.p. Becherzellen in der Nähe der Eingänge in die Lieberkühnschen Krypten; dichter Besatz mit Mikrovilli läßt die Oberfläche samtartig erscheinen Vergr.: 1:822

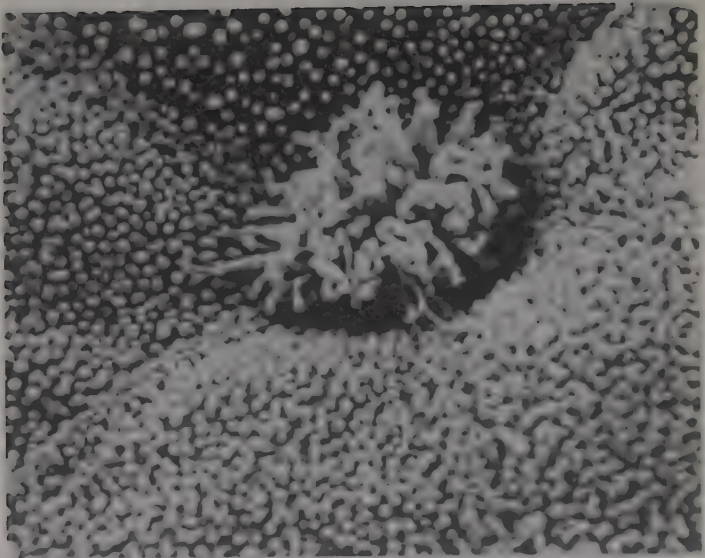


Abb. 16: a) Multivesikuläre Zelle im Colon descendens eines Meerschweinchenfeten am Tag 50 p.c. Vergr.: 1:9480
 b) Becherzelle im Colon descendens eines Meerschweinchenfeten am Tag 60 p.c. Vergr.: 1:9480

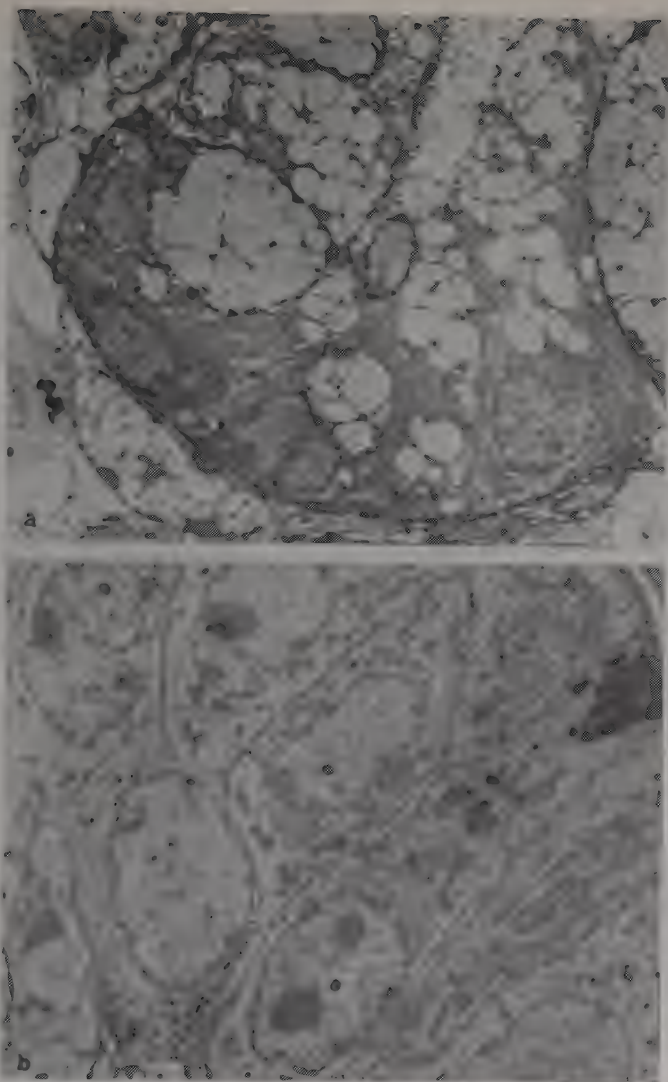


Abb. 17: Colon eines Meerschweinchens am Tag 2 p.p.
a) In einer Krypte des Colon descendens Becherzellen und vakuolenreiche Zellen Vergr.: 1:3750
b) Kryptenepithel im Colon ascendens desselben Tieres; die Zellen enthalten keine Vakuolen
Links im Bild eine endokrine Zelle Vergr.: 1:4250

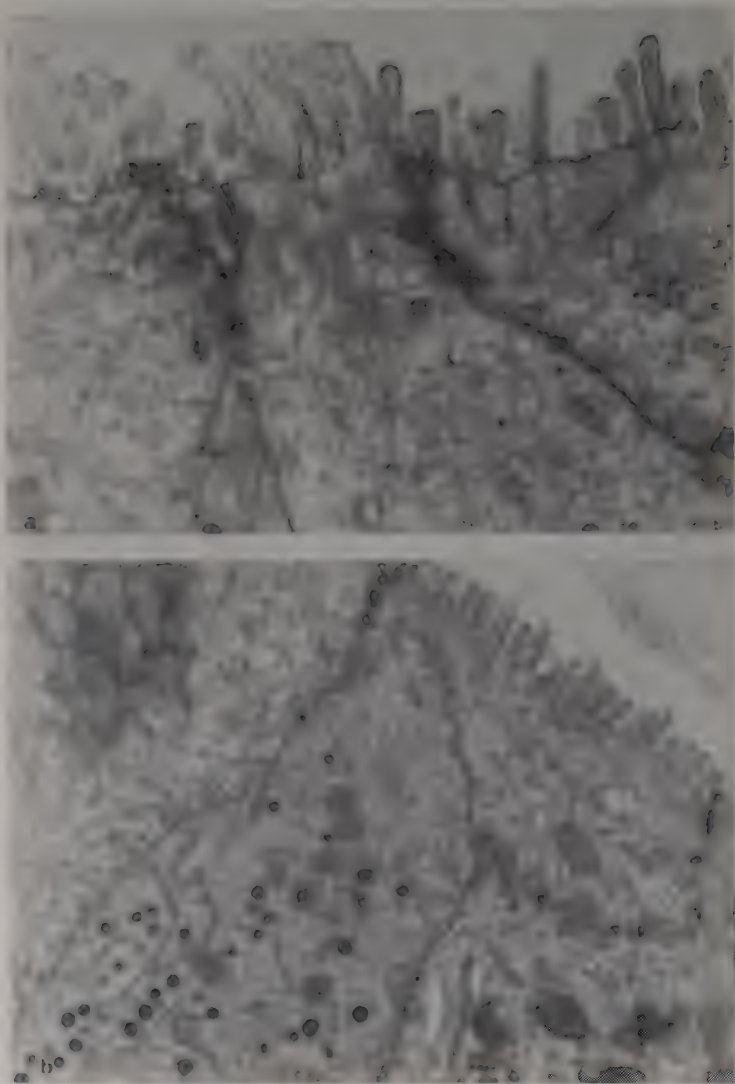


Abb. 18: Multivesikuläre Zelle im Colon descendens eines Meerschweinchens 2 Tage p.p.
 a) Apex der Zelle; deutlich die größeren Mikrovilli sowie die Vesikel zwischen den langen Wurzelfasern Vergr.: 1:36000
 b) Serienschritt in 1 μ m Abstand; die Zelle enthält viele elektronendichte Granula Vergr.: 1:16000



Abb. 19: Colon ascendens eines Meerschweinchenfeten am Tag 50 p.c. Eine Verdichtung von Fibroblasten deutet auf die bevorstehende Entwicklung der Lamina muscularis mucosae hin Vergr.: 1:5500

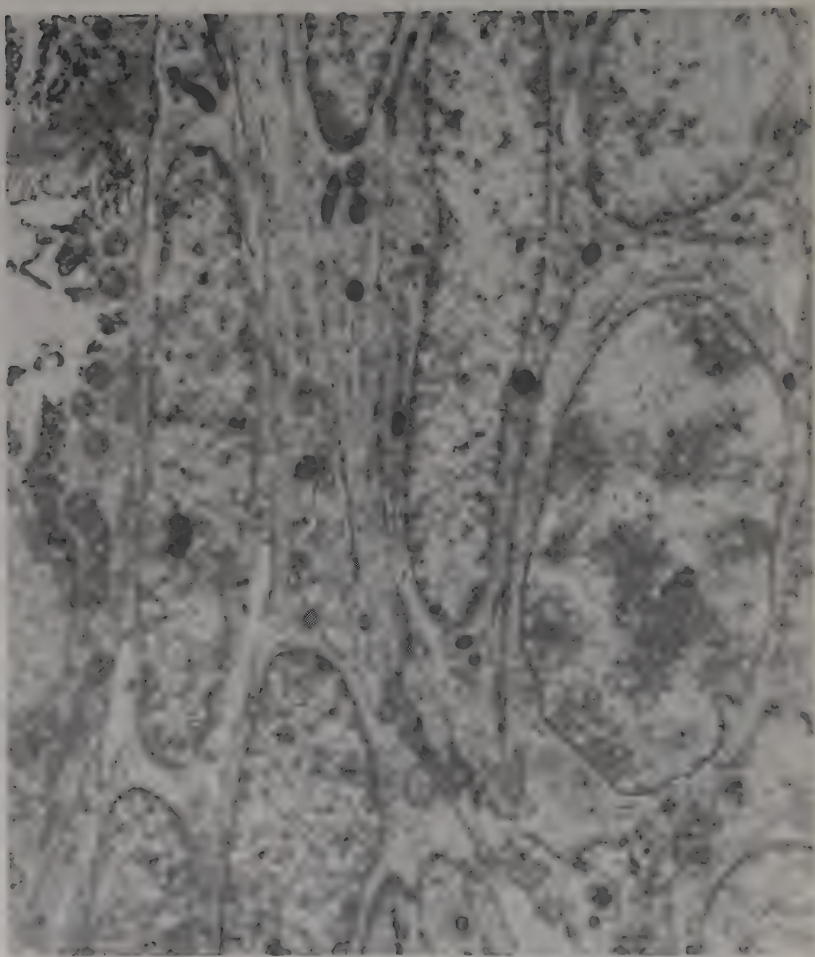


Abb. 20: Colon descendens eines Meerschweinchenfeteten am Tag 50 p.c. Mehrere Lagen von Myoblasten bilden die Lamina muscularis mucosae Vergr.: 1:13860

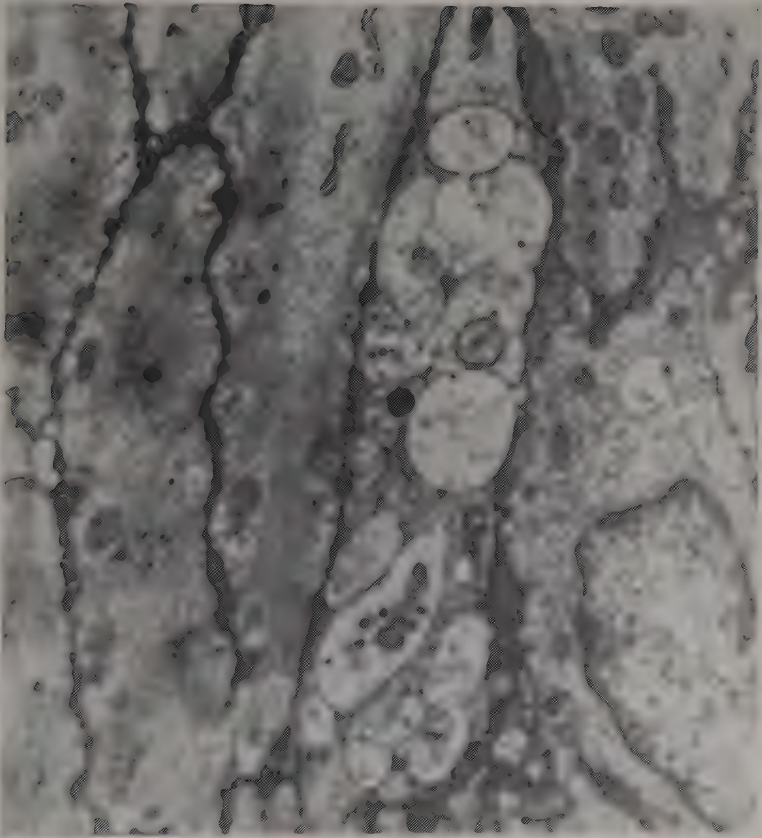


Abb. 21: Colon eines Meerschweinchens am Tag 2 p.p.
Zwischen den Muskelzellen der Tunica muscularis
ein Axonbündel des Plexus myentericus
Vergr.: 1:20000

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Stephan Betz

geb.: 31.1.1957 in Oberhausen

verh. seit 18.5.1984 mit
Dorothee Betz geb. List

Vater: Dietrich Betz
geb.: 5.4.1926 in Essen
Jurist

Mutter: Maria Betz geb. Meier
geb.: 16.6.1927 in Essen
gest.: 18.2.1975
Lehrerin

Schulbesuch

Volksschule in Oberhausen von 1963-1965

Volksschule in Petershagen/Weser von 1965-
1968

Aufbaugymnasium in Petershagen/Weser von
1968-1975

Reifeprüfung Juni 1975

Studium

Februar 1977 Beginn des Studiums der
Veterinärmedizin an der FU Berlin

März 1979 Tierärztliche Vorprüfung

Januar 1983 Tierärztliche Prüfung

März 1983 Approbation als Tierarzt

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Herbst und Herrn Professor Künzel für die Vergabe des Themas und für viele wertvolle Hinweise sowie Frau Lajous-Petter für die optimale technische Betreuung. Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Institutes, die das Entstehen dieser Arbeit hilfreich unterstützten.

